

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1940-1941 — N° 31¹⁹⁴¹

Contribution à l'étude des Cirrhoses Familiales

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 18 Mars 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges GENOUD

Né le 20 Juillet 1913, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1941

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES CIRRHOSES FAMILIALES**

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1940-1941 — N° 31 32

Contribution à l'étude des Cirrhoses Familiales

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 18 Mars 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges GENOUD

Né le 20 Juillet 1913, à LYON (Rhône)



LYON

BOEC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....
Doyen.....
Assesseur.....

M. L. HUGOUNENQ.
M. J. LEPINE.
M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS. VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CIUZET
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....
Cliniques chirurgicales.....
Clinique obstétricale et Accouchements.....
Clinique ophtalmologique.....
Clinique dermatologique et syphilitique.....
Clinique neurologique et psychiatrique.....
Clinique médicale infantile.....
Clinique gynécologique.....
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....
Clinique urologique.....
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....
Clinique des maladies infectieuses.....
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....
Chimie biologique et médicale.....
Chimie organique et Toxicologie.....
Matière médicale et Botanique.....
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
Anatomie.....
Histologie.....
Physiologie.....
Pathologie interne.....
Pathologie générale et thérapeutique.....
Anatomie pathologique.....
Chirurgie opératoire.....
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....
Médecine légale.....
Hygiène.....
Pharmacie et Pharmacologie.....
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....

MM. FROMENT.
SAVY.
PATEL.
LERICHE (en mission)
VORON.
BONNET.
FAVRE.
LEPINE (J.).
MOURIQUAND.
COTTE.
REBATTU.
CIBERT.
TAVERNIER.
X.
J. CHALIER.
PONTHUS.
FLORENCE.
MOREL.
MANCEAU.
X.
LATARJET.
POLICARD.
HERMANN.
CORDIER.
CADE.
J.-F. MARTIN.
SANTY.
ARLOING (F.).
MAZEL.
ROCHAIX.
LEULIER.
X...



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....
Chargé d'un cours d'Embryologie.....

MM. THEVENOT (Léon)
NOEL.

AGREGES

MM.
GABRIELLE
CHAMBON
REVOL
ENSELME
SEDALLIAN
CREYSSEL
DE ROUGEMONT

MM.
P. RAVAUULT
PIGEAUD
CROIZAT
DELORE
JOSSERAND
MORIN
BERTRAND

MM.
CLAVEL
LEVRAT
BANSSILLON
MALLET-GUY
ROMAN
PEYCELON
JOURDAN

MM.
FROMENT (R.).
MARTIN (P.-E.).
MOUNIER-KUHN
BROUSSY
PIFFAULT

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. CORDIER, *Président* ; GATÉ, *Assesseur*.

P. RAVAUULT et PIGEAUD

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

En faible hommage de reconnaissance pour tout ce que je leur dois.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A MA FEMME

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORDIER

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury. Nous le remercions et l'assurons de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a témoigné en des circonstances difficiles, que, grâce à lui nous avons pu surmonter.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GATE

Au cours d'un semestre passé dans son service, nous avons pu apprécier la cordialité de son accueil et la clarté de son enseignement. Nous le remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre jury et nous le prions de croire à notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RAVALT

Les mots expriment avec peine toute l'affection respectueuse que nous avons pour lui. Il fut, pour nous, un guide, un maître, un ami. La dette que nous avons contractée envers lui est considérable. Nous sommes heureux de lui apporter ce modeste travail, en faible reconnaissance de tout ce que nous lui devons, et que nous n'oublierons jamais.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIGEAUD

Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre juge. Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration et de notre respect.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES CIRRHOSES FAMILIALES

INTRODUCTION

La cirrhose familiale est une cirrhose hépatique, observée le plus souvent chez l'enfant, quelquefois chez l'adulte jeune. Elle survient entre frères et sœurs, atteignant certains d'entre eux, alors que d'autres restent sains, de même que les parents. Il ne s'agit donc pas d'une cirrhose seulement infantile ou juvénile, ni d'une cirrhose se voyant, par exemple, chez le père et le fils ou le mari et la femme ayant les mêmes habitudes alcooliques.

Sans être exceptionnelles, de telles observations de cirrhose familiale sont relativement rares. La littérature n'en contient qu'un nombre assez restreint. R. Debré et Seringe, en 1938, n'avaient rassemblé que 73 cas concernant des enfants ou des adultes jeunes, appartenant à 29 familles.

Récemment, le Docteur P. Ravault a eu l'occasion d'en observer deux nouveaux cas, chez le frère et la sœur, rapportés plus loin.

A l'occasion de ces deux observations nouvelles, nous avons recherché, les cas analogues, déjà publiés et nous avons pu réunir 91 cas appartenant à 38 fa-

milles. Il ne nous a pas toujours été possible de trouver les articles originaux et souvent nous avons dû nous contenter d'analyses ou de citations.

Néanmoins, nous avons essayé de dégager les traits essentiels de l'affection, l'anatomie pathologique nous a occupé ensuite. Rares sont, malheureusement, les constatations nécropsiques et histologiques. Nous avons ensuite tenté d'en déterminer la pathogénie : infection, intoxication, maladie congénitale, autant de problèmes que nous avons envisagés. Enfin, revenant à un point de vue pratique, nous avons étudié le diagnostic et le traitement.

Signalé pour la première fois dans sa thèse en 1902, par Lereboullet, qui rapporte les trois observations de Hasenclever, Finlayson et Parkes Weber, le caractère familial de la cirrhose hépatique a fait l'objet, depuis cette date, de nombreuses communications. Si les observations ne manquent pas à l'étranger, elles semblent relativement rares en France. Boinet, en 1898, Olmer et Payan en 1913, R. Debré et Seringe en 1938, Chevrel et Aubin, la même année, sont à notre connaissance, les seuls auteurs français qui ont publié des cas de cirrhose familiale.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

Nous avons tenté de réunir toutes les observations déjà publiées sur la cirrhose familiale. En raison des circonstances et des difficultés que nous avons rencontrées, cela ne nous a pas été possible. De certaines observations, nous n'avons retrouvé que la référence, d'un certain nombre d'autres que des analyses souvent très brèves.

OBSERVATION I

Due à l'obligeance du Docteur Pierre Bertrand; nous le remercions d'avoir bien voulu nous la communiquer.

Marthe B... 15 ans. Entre à l'hôpital de Tarare, le 15 février 1933, pour une hématémèse.

Antécédents héréditaires et collatéraux: rien à signaler.

Antécédents personnels : s'est toujours bien portée. Depuis deux ans, cependant, l'enfant a présenté à deux ou trois reprises des épistaxis abondantes, survenues sans cause apparente.

N'est pas encore réglée.

Avant-hier, a présenté un vomissement de sang noir assez abondant. Ce matin, nouvelle hématémèse de sang rouge.

A l'entrée : malade au faciès pâle; les muqueuses sont très décolorées. La malade est très abattue, elle répond à peine aux questions qu'on lui pose.

L'interrogatoire ne révèle aucun passé digestif.

Traitement immédiat : Anthéma, Sérums gélatinés.

A midi, nouvelle hématémèse de sang noir avec caillots.

Différents examens sont immédiatement pratiqués. Le temps de saignement et le temps de coagulation, sont normaux. Le signe du lacet est négatif.

A l'examen : le foie n'est pas perçu. La rate n'est pas non plus perceptible, mais sa zone de matité est un peu élargie.

Le reste de l'examen est négatif.

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles	52,5 %
— éosinophiles	2,0 %
— basophiles	0
Lymphocytes	40,0 %
Monocytes	5,5 %

Les plaquettes paraissent en nombre normal.

Le 8 mars 1939 : examen radioscopique de l'estomac, négatif. On décide une laparotomie exploratrice.

Le 18 mars 1939 : Intervention — AG : kélène-éther. Incision médiane sus-ombilicale. Exploration négative de l'estomac, aussi bien de la face antérieure que de la face postérieure, après décollement colo-épiploïque. L'exploration de la rate est négative.

Mais le foie est malade : sa surface est mamelonnée, couverte de petites bulles parenchymateuses, syphilis ?

Biopsie d'un fragment cunéiforme du bord antérieur du foie. Suture hémostatique : points en U. Fermeture totale à la soie de Chaput.

Le 24 mars 1939 : Prise de sang pour B. W. :

B. W. : négatif.

Kahn : légèrement positif.

Meinicke : négatif.

Le 6 avril 1939 : La malade quitte le service en assez bon état.

Anatomie pathologique :

Le 12 avril 1939 : Examen histologique (Prof. Noël).

Hépatite subaiguë caractérisée par de la sclérose interstitielle affectant presque la topographie d'une sclérose annulaire et isolant des îlots de parenchyme hépatique dont les éléments constitutifs sont presque tous en dégénérescence vacuolaire.

Les travées de sclérose sont infiltrées par de nombreux éléments réactionnels lymphocytaires. On y voit, de plus, de nombreux canalicules biliaires dérivés, à mon avis, d'une dédifférenciation des cellules hépatiques privées de leur connexion sanguine et évoluant de ce fait vers le type exocrine pur.

Hépatite subaiguë.

La jeune malade est morte à la fin de l'année 1940. La cause exacte du décès n'est pas précisée.

OBSERVATION II

OBSERVATION RECUEILLIE DANS LE SERVICE DU DOCTEUR P. RAVALT

Jean-Marie B... 18 ans. — Entre le 9 septembre 1940 dans le service du Docteur P. Ravault, envoyé sur les conseils du Docteur Bertrand pour ascite et ictère.

Dans ses *antécédents héréditaires* il n'y a rien de particulier. La mère est bien portante, le père aussi. Le malade est le deuxième d'une famille de 6 enfants. Une sœur aînée a actuellement 20 ans. Après lui viennent 3 sœurs de : 17, 14, 11 ans et un frère de 9 ans. Sa sœur de 17 ans a été opérée, il y a plus d'un an à Tarare par le Docteur Bertrand, pour une hématomérose. Il s'agissait,

en réalité, comme le montra la laparotomie et la biopsie d'un fragment de foie, d'une cirrhose.

A part cela, dans les *antécédents familiaux*, on ne trouve rien à signaler. On ne note aucune consanguinité des parents, pas de passé hépatique chez les membres de la famille. On sait seulement que la grand-mère paternelle avait le foie malade. Il ne s'agissait pourtant pas d'ictère ou de manifestations hépatiques caractérisées.

Dans les *antécédents personnels*, on ne note rien non plus de très particulier. L'accouchement a été normal. Dans son enfance, le malade s'est toujours bien porté, il n'a eu que la rougeole. A aucun moment il n'a présenté de l'ictère, n'était pas sujet aux hémorragies, sauf quelques epistaxis, il digérait bien, n'a jamais eu d'urticaire.

Il y a 4 ans, il a été opéré d'une appendicite par le Docteur Bertrand, à Tarare. Il s'agissait d'une appendicite banale, guérie sans complications.

Ces derniers temps, il accomplissait normalement son travail à la Compagnie du Gaz de Tarare. Il menait une vie normale, sans soupçon d'éthylisme important.

Le 15 août, il se plaint de son ventre, qui a un peu augmenté de volume. Les parents l'emmènent consulter le Docteur Bertrand, pour une hernie inguinale droite. Celui-ci, en l'examinant trouve une ascite au début. Il pense à une tuberculose péritonéale, conseille l'héliothérapie et une visite au Dispensaire antituberculeux : ce traitement n'est pas mis en œuvre, car l'ascite augmente de volume rapidement.

Le malade est admis à l'hôpital de Tarare, le 31 août. Son abdomen est alors fortement distendu par l'ascite, il est dyspnéique, et le 2 septembre, on fait la première ponction évacuatrice de 2 litres. Il est soulagé, aux dires de sa famille, pendant quelques jours, mais présente des vomissements de liquide incolore et ses urines sont foncées. Deux jours après, l'abdomen est de nouveau aug-

menté de volume, et le malade souffre de sa région lombaire et de son abdomen, surtout l'après-midi, pendant deux heures environ. Le lundi 2 septembre, débute un ictère qui dure encore, à l'heure actuelle.

A l'entrée, dans le service, le 9 septembre à 18 heures : on est en présence d'un jeune homme de 18 ans, qui frappe immédiatement par deux faits :

1° *L'existence d'une ascite volumineuse.* L'abdomen est très tendu, la peau luisante avec des veines superficielles dilatées, réalisant une importante circulation collatérale thoraco-abdominale. Sur les flancs il existe des vergetures, sur lesquelles se dessinent de fines arborisations vasculaires rougeâtres. L'ombilic est déplissé.

L'importance de l'ascite fait pratiquer d'urgence une ponction évacuatrice de 5 litres, qui soulage les phénomènes dyspnéiques. Après la ponction, qui laisse dans l'abdomen une quantité importante de liquide, on ne perçoit pas le foie. On ne trouve pas de signe du glaçon. La rate, par contre, est perçue facilement. On ne note pas d'oedème des membres inférieurs. Le liquide d'ascite retiré est citrin, clair.

2° Il existe un ictère incontestable se traduisant par une teinte jaune des téguments et des conjonctives. Les urines sont hautes en couleur, de teinte acajou foncé : ce sont des urines ictériques. Elles ne contiennent pas d'albumine et pas de sucre.

On note par ailleurs des hémorragies gingivales. La bouche est sèche, fuligineuse, elle s'ouvre difficilement. On ne trouve rien de particulier au niveau du pharynx, de la voûte palatine. Pas de prurit.

L'examen cardio-vasculaire montre : une pointe battant dans le 3°, 4° espace, les pulsations sont fortes, bien visibles sous la paroi amaigrie. Les bruits sont bien frappés, réguliers. Le poulx est à 104, la T. A. à 12,5/6.

L'examen pulmonaire est délicat, car l'auscultation

n'est possible qu'en avant, le malade ne pouvant être bougé. On ne perçoit rien d'anormal.

Au système nerveux les pupilles réagissent à la lumière. Les réflexes ne sont pas obtenus, mais le malade est dans le coma ou du moins dans le sub-coma.

Enfin, il faut noter sur la peau, la présence de quelques taches rubis : une, assez large, au niveau du dos de la main droite, quelques autres, plus fines, au niveau de la face et au niveau de la base de l'index gauche. Il existe quelques lacis vasculaires, sur les pommettes.

Devant ce malade de 18 ans, bien portant jusqu'alors, qui se présente avec une ascite, un ictère, des hémorragies, sans éthylisme possible, on fait le diagnostic de cirrhose juvénile, d'autant plus que sa sœur de deux ans plus jeune, a fait une hématomérose, un an plus tôt. L'intervention avec biopsie montra une cirrhose.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Urée sanguine : 0,67 ‰.

Réaction de B. W. : négative

— *Kahn* : négative

— *Meinicke* : négative

dans le sang

Réaction de Takata : positive

Dosage du Fibrinogène : 2,248

Dosage du Cholestérol : 1,60 0/00

Coefficient de Maillard : 42

Temps de coagulation : 14 minutes

Temps de saignement : 2 h. 30

Formule leucocytaire :

Poly. Neutro 88 %

Mononucléaires 22 %

Lymphocytes 10 %

Pas d'hématies granuleuses ou nucléées.

Résistance globulaire : hémolyse pour une concentration en NaCl de 5,3 %.

Liquide d'ascite :

Cellules endothéliales 50 %

Polynucléaires 35 %

Lymphocytes 15 %

Inoculation pratiquée le 10 septembre 1940.

Urines : Ni sucre ni albumine.

Présence de sels et pigments biliaires.

Myélogramme du 11 septembre :

Myélocytes 17 %

Métamyélocytes 7 %

Polynucléaires neutrophiles 55 %

— éosinophiles 2 %

— basophiles 1 %

Erythroblastes basophiles 2 %

— polychromatophiles 2 %

— orthochromatophiles 11 %

Lymphoblastes 2 %

Lymphocytes 1 %

Examens du sang des parents :

Père

B. W.

Kahn négatifs

Meinicke

Mère

B. W.

Kahn négatifs

Meinicke

Le 11 septembre : au matin. Le malade est dans le coma complet, ce matin, avec respiration stertoreuse. Il n'y a rien de plus à signaler. La température est à 39°. Les fèces ne sont pas décolorées.

On note, au niveau de la paume des deux mains, une teinte violacée avec un lacs de petites varicosités.

Décès le 11 septembre, à 14 heures, dans le coma, sans signes particuliers.

Le 12 septembre : Opposition à la vérification.

On prélève cependant le *Foie*, qui pèse 1.110 grs. Les voies biliaires sont normales; la vésicule est petite, renferme de la bile foncée avec un peu de boue biliaire. Le foie est de teinte ardoisée d'aspect splénique, très dur à la coupe. Les tranches montrent un aspect typique de cirrhose, aspect clouté, de teinte jaune.

La *rate* énorme pèse 570 grammes. Elle est refoulée dans le thorax, elle est dure à la coupe.

Le *cœur* pèse 230 grammes. Le *rein* gauche est d'aspect normal à la coupe.

Examen histopathologique (Dr J. Brun)

L'état de conservation des pièces est très mauvais : il est impossible de donner un compte rendu histologique précis.

Le foie est très altéré; on trouve des lésions de cirrhose très importantes avec sclérose annulaire à grands rayons isolant des îlots de parenchyme. Celui-ci, malgré le mauvais état de conservation, peut être considéré comme nettement altéré avec vacuolyse cellulaire importante; il n'y a pas de cellules binucléées; il y a une légère hypertrophie des cellules de Küppfer. La sclérose, qui à certains endroits contient des fibres musculaires (sclérose myogène), mord sur les lobules qu'elle enserme, mais pénètre peu à leur intérieur.

En dehors de cette sclérose annulaire on trouve des îlots de sclérose qui paraissent avoir dissocié et remplacé le parenchyme hépatique sur une grande partie; à ce niveau il y a de nombreuses formations isolées correspondant sans doute à des débris de cellules hépatiques et figurant des pseudo-canalicules biliaires. Quelques nodules de parenchyme hépatique ont un aspect nettement hyperplasique.

Il n'y a pas de lésions notables des vaisseaux.

Le tissu a enfin par endroit un aspect angiomateux et est formé de cavités contenant quelques globules rouges.

OBSERVATION III

(Akiba, Shoichi et Jiro Nagata (Childr. Clin. Imp. Univ. Kyoto) — *Orient J. Dis. Infants* 23.1.38, in *Zbl. Kinderheilk* 35, 3, p. 71).

Apparition familiale d'une cirrhose hépatique chez deux frère et sœur à l'âge scolaire accompagnée de coliques semblables à celles de la lithiase biliaire, avec oedème de la face, fièvre, urobiline dans les urines. Anémie, leucopénie, gros foie, grosse rate ainsi qu'ascite.

Anatomie pathologique : foie — histologiquement, hyperplasie des tissus du cholédoque rétréci. Rate : pas de sclérose.

OBSERVATION IV

(Bamberger, *The Journal of the American Medical Association*, 75, 11 sept. 1920).

Famille de 10 enfants. Deux garçons atteints de cirrhose à l'âge de 10 ans. Mère en bonne santé, père alcoolique.

A. — 1^{er} garçon. — Début à 10 ans, mort 3 ans après, présentant les signes suivants : augmentation de l'abdomen, ictère et hémorragies, à la phase terminale.

Diagnostic : cirrhose hypertrophique.

B. — 2^e garçon. — Début à 11 ans par augmentation du volume de l'abdomen et ictère. Examen : gros foie,

dur, à bords tranchants, atteignant l'hypochondre gauche. Pas d'ascite. *Grosse rate molle*. Pas d'adénopathie. Pas de signes de syphilis héréditaire.

Anémie modérée. Dans les urines : bile et albumine.

B. W. dans le sang : positif.

Le jeune malade est mis au traitement spécifique : frictions mercurielles, iodure de potassium, chlorure de mercure intramusculaire.

Mort, avec les signes d'une pneumonie lobaire et syndrome hémorragique. Durée totale de l'évolution : 5 ans.

Anatomie pathologique. — Pas d'ascite. Le foie est dur, de coloration jaune-verdâtre, pèse 1,417 grs. — *Vésicule biliaire* dilatée. Pas de calculs. La rate est molle, très hypertrophiée, pèse 736 grs. Estomac et intestins normaux.

Examen microscopique : cirrhose hypertrophique. Rate congestive.

OBSERVATION V

(BISCHOFF et BRUHL. — *Zeitsch. fur. Kinderheilk.* 40.702 1926).

L'observation rapporte les cas de trois sœurs âgées respectivement de 11, 12 et 16 ans, qui présentaient : hépato spléno mégalie, ictère et épistaxis. Chez toutes trois, l'ictère débuta à l'âge de 11 ans, sans cause apparente. Chez l'aînée, l'autopsie confirme le diagnostic de cirrhose du foie.

OBSERVATION VI

(VAN BOGAERT, *Annales de Médecine* 38, oct. 35, pp. 290-300).

A. — Le premier malade, François M... meurt à 39 ans. On ne relève rien de particulier dans son anamnèse :

ni alcoolisme, ni syphilis. Troubles digestifs gastro-intestinaux débutant 7 ans avant la mort. A 38 ans : cirrhose typique de Laënnec. *Au point de vue microscopique* image d'un remaniement avancé et terminé avec des signes marqués d'inflammation, une dégénérescence graisseuse importante, mais très variable d'un endroit à l'autre du parenchyme hépatique.

B. — L'autre frère, Henri M... fit à 18 ans, une fièvre typhoïde dont il garda une prédisposition aux diarrhées. Pas d'alcoolisme, ni de syphilis. A partir de 21 ans, il se plaint par intervalles d'hyperchlorhydrie et, dans les années suivantes, de douleurs imprécises dans le flanc droit qui furent considérées, à un moment donné, comme des crises vésiculaires. A 36 ans, on constate chez lui un foie augmenté de volume et sensible.

A 40 ans, il présente plusieurs hématomés et méléna et du subictère. L'examen du foie ne fournit pas d'indications nouvelles, mais on est frappé du développement de la circulation collatérale, au niveau de la paroi abdominale. En raison des crises douloureuses, on suspecte une cholécystite. Laparatomie. On découvre un *foie dur, finement granuleux* et qui ne laisse pas de doute sur l'existence d'une cirrhose. La vésicule est libre d'adhérences. Le malade n'a pas été suivi après l'intervention.

OBSERVATION VII

(BOINET. *Arch. gén. de Méd.* 181, Paris 1898, p. 385).

L'observation concerne le père âgé de 39 ans et deux de ses enfants : un garçon de 16 ans et une fille de 15 ans. Tous trois avaient une cirrhose biliaire typique avec gros foie, ictère, grosse rate. Dans les antécédents des trois malades, on trouve une fièvre typhoïde que l'auteur incrimine, comme étant à l'origine de l'affection.

L'évolution n'est pas précisée. On sait seulement que l'état était stationnaire au moment de la publication.

OBSERVATION VIII

(BRAMWELL, *Edin. Med. Journ.* 1916-17, 90, observation citée par PARKES WEBER.)

Il s'agit d'un garçon de 9 ans qui présentait de l'ascite, des oedèmes, de l'ictère, un gros foie avec de la fièvre. L'autopsie montra une cirrhose cloutée typique. Trois autres filles de la même famille de 7 enfants moururent apparemment de cirrhose du foie.

OBSERVATION IX

(BRIDGEMAN et ROBERTSON, *The American Journal of Diseases of Children*, 43 - 1932, p. 1155).

A. — Le malade, un garçon, fut examiné pour la première fois à l'âge de 6 mois : ses parents l'amenaient au médecin, car il ne « poussait » pas bien, mangeait difficilement et parce que son abdomen était devenu très gros. Il était très amaigri. On lui trouva un *gros foie* descendant plus bas que l'ombilic et une très *grosse rate*. Examiné à nouveau à 14 mois toutes les recherches pratiquées alors restèrent négatives : B. W. dans le sang, analyses d'urines.

A 26 mois, il fut de nouveau dans un état très grave. L'abdomen était énorme, distendu par l'ascite que l'on dut ponctionner (1.500 ccs de liquide citrin furent retirés). Le *foie* dépassait de 2 centimètres le rebord costal. Une numération globulaire montra 2.460.000 hématies. Le taux de l'hémoglobine était à 50,2 %. La mort survint quelques jours plus tard dans l'hyperthermie.

B. — Histoire familiale. — Père et mère en bonne santé. Quatre autres enfants plus âgés que le malade ayant 16, 8, 6 et 3 ans.

L'enfant de 8 ans, avait eu un *gros ventre* jusqu'à l'âge de un an. A l'examen, le foie dépassait de deux travers de doigt le rebord costal.

La fille de 3 ans avait un abdomen météorisé, le foie dépassait d'au moins deux travers de doigt le rebord costal.

Autopsie : 800 ccs de liquide citrin dans l'abdomen. Le foie pesait 550 grs, sa surface était finement nodulaire. *La rate* pesait 350 grs. Voies biliaires normales. A l'examen microscopique « lobules sphéroïdes de tissu hépatique séparés par des bandes de tissu conjonctif, plus épaisses les unes que les autres. Aucune des coupes ne montra d'envahissement des lobules. Les cellules étaient grosses, avec léger hyperchromatisme des noyaux... une infiltration lymphocytaire diffuse du stroma fibreux fut uniformément notée ». Les coupes *de rate* montrèrent « les sinus distendus de sang. Les grosses cellules phagocytaires chargées de pigments hémossidéraux étaient nombreuses. »

OBSERVATION X

(DE CANDIA. — *Il policlinico Sez. prat.*, 40, 1933, 1, p. 972).

L'auteur rapporte l'observation suivante :

Le père est mort d'une cirrhose alcoolique. La mère d'une cardiopathie. Un frère, mort à 26 ans de cirrhose de Laënnec.

Début par des troubles de l'état général : asthénie, nausées, vomissements. En même temps, le visage devint ictérique et les urines foncées.

A l'examen clinique : micropolyadénie axillaire et inguinale, anémie légère (4.090.000 hématies. Hb = 56 %).

Légère hypoglycémie : 0,71 0/00. *Le foie* dépasse le rebord costal de trois travers de doigt; il est dur et légèrement douloureux. La rate dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal. Pas d'ascite. B. W. négatif. Cuti-réaction à la tuberculine : négative.

L'année suivante : anémie plus marquée. Liquide dans l'abdomen. *Le foie* dépasse de deux travers de doigt le rebord costal. Son bord est dur, granuleux, douloureux. *La rate* est augmentée et douloureuse à la palpation.

Le malade mourut quelques mois plus tard, ayant présenté à plusieurs reprises hématomésés et méléna.

A l'autopsie : le foie présente l'aspect typique de la cirrhose hépatique atrophique. L'examen histologique montre une altération de structure des lobules hépatiques, quelques néo-canalicules biliaires. Augmentation du tissu conjonctif interstitiel, de type plutôt jeune. *La rate* montre un aspect hyalin des artères.

OBSERVATION XI

(CHAND. — *The British Journal of Children's diseases*, Janv. Mars 1936).

Parents vivants, en bonne santé. Cinq grossesses.

N. B. (cas 1) garçon.

Garçon mort de rougeole à 7 mois.

Fausse-couche de 5 mois.

B. A. (cas 2) garçon.

A. A. (cas 3) garçon.

A. — N. B... 24 ans. Début des troubles par ictère et prurit depuis l'âge de 11 ans. A toujours été délicat. Croissance difficile. Pendant l'enfance, il présente de temps à autre de sévères épistaxis et des hémorragies par le rectum, quelquefois avec fièvre, quelquefois sans.

A 6 ou 7 ans, on note que son abdomen était anormalement saillant. A 11 ans, il commence à présenter des démangeaisons prononcées. L'ictère fait son apparition, accompagné de fièvre. Ces deux signes ont persisté depuis lors. A 20 ans, il devient à peu près complètement aveugle. Pour la première fois on note des œdèmes des membres inférieurs, de la face, de l'abdomen réalisant un tableau d'anasarque.

Examen : le malade quoique âgé de 24 ans, en paraît 13. Les caractères sexuels secondaires manquent : hypoplasie des organes génitaux.

Anémie intense (3.900.000 puis 3.100.000 hématies). Ascite marquée avec œdème de la paroi abdominale. Œdèmes généralisés. Le *foie* est palpable au creux épigastrique, il est dur, sa surface semble inégale. La *rate* est à peine perceptible : elle est ferme. Sa surface est lisse. Les urines contiennent des sels et des pigments biliaires.

Le malade présenta de la fièvre et l'ascite devint si abondante qu'il fallut la ponctionner (2 litres 300). *La mort* survint au bout de quelques semaines, dans la « cholémie ».

B. — B... A... garçon de 16 ans. Croissance difficile. Sub-ictère et prurit marqués depuis 2 ans.

Examen : âgé de 16 ans semble 12 ans. Ictère peu intense. L'abdomen est saillant. *Le foie* dépasse de 2 cms le rebord costal, sa surface est lisse. *Rate* non perçue. Anémie légère (4.461.000 hématies).

Etat stationnaire.

C. — A. A... garçon 12 ans. Croissance difficile. Ictère et prurit depuis 3 ans.

Depuis 2 ans, on sait que le foie est augmenté de volume et que cette hypertrophie a augmenté progressivement.

Examen : âgé de 12 ans, semble 8 ans. Ni oedèmes, ni

anémie. *L'abdomen* est saillant : le foie dépasse de 4 travers de doigt l'appendice xyphoïde et de 2 cms le rebord costal. Il est dur. B. W. négatif.

Etat stationnaire.

OBSERVATION XII

(CHAPMAN et BARBER. — *Arch. of Pediatrics*, 48, 316-325, 1931. — *In Zbl. Kinderheilk.*, 25, 19, p. 675.)

Chez deux frères âgés de 10 et 13 ans, se développe une cirrhose du foie. Ils en moururent tous deux au bout d'un an. Chez l'un, on trouva un foie de dimensions doubles de la normale. La mort survint par rupture d'une veine œsophagienne. La cirrhose correspondait au type désigné par Mallory sous le nom de cirrhose infectieuse, partant du système capillaire de la vésicule. Chez l'autre garçon, on trouva une cirrhose du type péri-portal. Mort par rupture d'une veine œsophagienne. Ni alcoolisme, ni syphilis, ni tuberculose dans les antécédents.

OBSERVATION XIII

(Mme CHEVREL, CHEVREL et AUBIN, *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 31, 1938 p. 1629).

Les deux malades sont le quatrième et le sixième d'une série de 6 enfants.

A. — Bien qu'âgé de 8 ans, le quatrième enfant a la taille de son frère de 4 ans. Il présente le faciès mongolien classique. Le teint est jaunâtre. Le ventre est très volumineux. Il existe une *hypertrophie appréciable du foie et de la rate*.

L'état général est médiocre. L'enfant n'a marché qu'à quatre ans et ne dit encore que quelques mots. Il ne retient ni ses urines, ni ses matières fécales.

B. — Le sixième enfant, B... Louis est âgé de 2 ans. Il a été difficile à élever; il est resté petit et présente aussi les caractères du mongolisme. Le teint est jaune et la peau sèche.

Un mois avant son entrée à l'hôpital, les parents s'aperçurent que la teinte jaune habituelle du tégument devenait plus intense. Le ventre de l'enfant avait grossi. L'*ictère* a progressé lentement avec présence de pigments biliaires dans les urines et décoloration des fèces.

A l'entrée dans le service, trois symptômes sont particulièrement frappants; l'*ictère*, les *oedèmes*, l'*ascite*.

— L'*ictère* n'est pas très intense.

— L'*oedème* est dur, infiltrant les membres, la paroi abdominale. Circulation collatérale à ce niveau.

— L'*ascite* est importante, gênant la palpation du *foie* qui paraît cependant déborder légèrement les fausses côtes, de 2 travers de doigt.

La rate n'est ni palpable, ni percevable.

Les urines contiennent des sels et pigments biliaires, mais ni sucre, ni albumine.

L'examen du sang montre une anémie marquée (1.700.000 hématies avec hyperleucocytose (46.000) et polynucléose (81 %).

B. W. négatif.

La mort survient, quatorze jours après l'entrée à l'hôpital.

Autopsie : deux litres d'*ascite* dans la cavité péritonéale.

Le foie est petit, atrophié, pèse 400 grs. Il est extrêmement dur, crie sous le couteau.

La rate pèse 100 grammes, est fortement congestionnée. Les voies biliaires sont perméables.

L'examen microscopique montre :

Foie. — 1° *Tissu conjonctif* : il a envahi la totalité de l'organe. Une sclérose diffuse a dissocié les travées glandulaires. Les lobules hépatiques, pénétrés par le tissu conjonctif, ayant perdu toute différenciation, sont dissociés en petits amas cellulaires, inclus dans le tissu conjonctif.

2° *Le parenchyme* : lésions parenchymateuses telles que les cellules sont détruites dans leur totalité. Groupées en amas, généralement peu importants, elles apparaissent surchargées de bile; elles contiennent également des graisses neutres... On peut dire qu'il ne reste pas de cellules normales. Elles ont toutes subi une atteinte mortelle.

OBSERVATION XIV

(R. DEBRÉ et SERINGE, *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 54, 20 juin 1938, p. 1051).

L'histoire de la famille est la suivante :

Le père de santé délicate, a eu, semble-t-il, à plusieurs reprises, des coliques hépatiques. Il ne présente, à l'heure actuelle, ni ictère, ni signe de cirrhose hépatique.

La mère, bien portante, a mené à terme six grossesses, a eu un ictère pendant la deuxième grossesse.

A. — Odette, 24 ans, bien portante.

B. — Albert, mort à 8 mois « d'hypotrophie et diarrhée verte ». Aurait eu un gros foie.

C. — Gisèle. Début de l'affection à trois mois par des troubles digestifs et de l'ictère qui jamais ne disparut, avec prurit, urines acajou, selles décolorées, retard intellectuel et physique. Ne marche qu'à trois ans.

Suivie de 4 à 9 ans, les signes précédents persistent avec un foie lisse, indolore : bord inférieur tranchant à

un travers de doigt au-dessus de l'ombilic; la rate est volumineuse, dure et lisse, dépasse largement les fausses-côtes. A 7 ans, on note une légère surdité et de l'hippocratisme des ongles.

Anémie (3.300.000 hématies, Hb 70 %). Résistance globulaire augmentée.

A neuf ans, elle a la taille d'une enfant de six ans. Gingivorragies. Meurt de broncho-pneumonie.

D. — Fochette, avait un an en 1927, lorsqu'elle fut examinée pour la première fois. A deux mois, elle eut une légère jaunisse pendant 15 jours.

A partir de six mois, prurit, selles décolorées, urines foncées, sans ictère, anorexie. Le foie lisse, indolore descend jusqu'à l'épine iliaque, la rate lisse dépasse largement le rebord costal.

Anémie (3.700.000 hématies. Hb 80 %). Résistance globulaire augmentée.

Retard pondéral, statural et psychique : se tient à peine assise à 18 mois, premiers pas à 2 ans 1/2 et ne parle que plus tard.

A 10 ans, elle a de l'ascite et meurt avec des gingivorragies, une hémorragie prolongée au siège d'une injection et saignement incoercible au niveau d'une petite écorchure.

E. — Ginette, née en 1927. Aucun symptôme pathologique.

F. — Jean, né en 1932, au terme d'une grossesse durant laquelle sa mère reçut un traitement arséno-bismuthique intensif d'opportunité très contestable.

La santé de l'enfant est normale jusqu'à 3 ans, âge auquel apparaissent les épistaxis et une coloration foncée des urines.

En 1936, selles un peu décolorées, prurit. Le foie est gros. Deux mois plus tard, débute l'ictère. Le foie déborde le rebord costal de deux ou trois travers de doigt, la

rate est grosse. L'enfant est mis au traitement antisypilitique : deux séries de bismuth.

Depuis, persistent l'ictère, le prurit, l'hypercoloration des urines, l'hépatomégalie et la splénomégalie. Les examens biologiques sont négatifs.

Etat stationnaire à la date de la publication.

OBSERVATION XV

(DRESCHFELD, *Med. Chronicle (Manchester)*, 5, 1896, p. 19, cité par PARKES WEBER).

Cirrhose hypertrophique chez les deux frères, dont l'un était buveur et l'autre tempérant.

OBSERVATION XVI

(EXCHAQUET, *Arch. Med. Enf.* 34, 656-667. 1931).

A. — *Louis*, 13 ans. A eu, dès sa naissance un gros ventre, a toujours été retardé.

Examen : Poids et taille inférieurs à la normale.

Le foie dépasse le rebord costal de 6 centimètres sur la ligne mamillaire et de 11 centimètres sur la ligne de l'appendice xyphoïde. *La rate* n'est pas palpable. Pas d'ascite.

Anémie légère (4.300.000 hématies, Hb 82 %).

B. W. négatif.

Glycémie : 0,74 0/00.

B. — *Cyrille*, 4 ans. Gros ventre dès la naissance. Développement difficile. Ne marche pas encore.

Examen : taille d'un enfant d'un an. Enorme ventre en besace. Peau brunâtre.

Foie : énorme dépassant de 15 centimètres le rebord

costal sur la ligne mamillaire droite et sur la ligne médiane. Surface lisse.

Rate : résistance sous le rebord costal gauche : rate ou lobe hépatique.

Anémie (2.040.000 hématies, Hb 58 %). — Glycémie 0,40 0/00. — B. W. négatif, même après réactivation.

C. — *Jeanne*, 4 ans, jumelle du précédent.

Gros foie : dépasse de 16 centimètres le rebord costal.

Rate : même examen que Cyrille.

Anémie (3,270.000 hématies Hb 78 %).

Glycémie : 0,84 0/00.

Etat stationnaire des trois enfants au moment de la publication.

OBSERVATION XVII

(FINLAYSON — *Glasgow's Hospital Reports*, 1899, in thèse de LEREBoullet, p. 443).

A. — Jeune homme de 18 ans, malade depuis deux ans. Pas d'alcoolisme. Prurit violent, épistaxis répétées. Teinte ictérique de la peau et des conjonctives. Urines contenant des pigments biliaires. *Selles décolorées* de temps en temps.

Enorme hypertrophie du foie, dure et lisse.

Rate douteuse, une tumeur située dans l'hypochondre gauche devant être interprétée comme le lobe gauche du foie.

L'histoire antérieure montrait des périodes fréquentes de mauvaise santé. *Il était peu développé* pour son âge.

B. — *La sœur du malade*, âgée de 20 ans. Tableau clinique semblable à celui présenté par son frère : retard de croissance, n'était pas réglée. Mêmes symptômes que son frère : prurit, ictère, épistaxis.

Foie hypertrophié.

Rate très augmentée de volume.

C. — Un garçon de 15 ans était malade depuis 18 mois: léger ictère, prurit intermittent, parfois épistaxis, foie hypertrophié s'étendant à 7 cms 5 au-dessous des côtes.

Un frère plus jeune encore, présentait un léger ictère, sans augmentation du volume du foie ni de la rate.

OBSERVATION XVIII

(GEINITZ.— *Inaug. Diss.* Halle 1903, cité par SCHUSCHIK).

L'observation concerne deux frère et sœur, dont l'âge n'est pas précisé. Il semble qu'on puisse incriminer la syphilis. Cette hypothèse paraît confirmée par le résultat de l'autopsie d'un des enfants, par l'interrogatoire de la famille et le résultat favorable du traitement par l'iodure de potassium.

OBSERVATION XIX

(GUNN, *Arch. of Pathology*, 1^{er} avril 1926, p. 527 cité par BRIDGEMAN et ROBERTSON).

L'auteur rapporte le cas d'une fillette âgée de 4 ans, qui avait perdu du poids depuis l'âge de 3 ans, avec augmentation progressive du volume de l'abdomen. L'autopsie révéla une cirrhose atrophique du foie, du pancréas et des modifications histologiques de la rate: fibrose diffuse des follicules. Un frère de cette enfant avait montré des symptômes analogues et était mort au même âge, trois ans auparavant.

OBSERVATION XX

(HALBERSTMA, *Zeitr. f. Kinderheilk.* 53, 2-3, 1932).

A. — T... 6 ans, présente de la température, toux et ballonnement douloureux du ventre.

Fille de romanichels, aurait 5 frères et sœurs en bonne santé. A été hospitalisée en avril 1931, à Rotterdam où l'on note : gros foie, grosse rate, diarrhée.

Examen : subictère des conjonctives, peau jaunâtre.

Abdomen : ascite importante. Tête de méduse. Le foie dépasse le rebord costal de trois travers de doigt sur la ligne mamillaire. Surface rugueuse.

La rate dépasse le rebord costal de trois travers de doigt. Surface lisse.

B. W. : négatif. *Hypoglycémie*.

Aux poumons : broncho-pneumonie qui guérit assez rapidement.

Evolution : fortes poussées thermiques, ictère augmenté. On pratiqua 5 ponctions d'ascite qui retirèrent respectivement 1.660 cc., 600 cc., 3.700 cc., 2.500 et 4.000 cc. de liquide citrin.

Mort subite deux mois plus tard.

Autopsie : ascite dans la cavité péritonéale. Le foie pèse 375 gr., surface rugueuse, consistance très ferme. A la coupe, on voit des îlots de tissu hépatique, séparés par de très larges bandes de tissu conjonctif. La rate pèse 190 grammes, consistance et coloration normales.

Au microscope : cirrhose atrophique typique.

B. — Un frère âgé de 4 ans 1/2 présentait également un foie dépassant de trois travers de doigt le rebord costal.

Rate perceptible, anémie (3.700.000 hématies, Hb. 80 %).

Glycémie normale à jeun.

C. — Une fille de 7 ans avait également un gros foie, dépassant de trois centimètres le rebord costal avec une surface légèrement rugueuse.

OBSERVATION XXI

(HASENCLEVER, *Berliner Klin. Woch.*, 1878, in *Thèse de LEREBoullet*, p. 439.)

Il s'agit de trois sujets, deux filles et un garçon de 22, 24 et 18 ans.

Rien à signaler dans les antécédents, ni alcool, ni syphilis.

La mère a eu 10 grossesses. La première a été suivie d'avortement. Puis sont nés deux des trois enfants qui font l'objet de cette observation (C... et M...). Le quatrième enfant est bien portant. Le cinquième est le troisième malade. Le sixième est une fille robuste. Le septième, le huitième et le neuvième sont morts à neuf mois, deux ans et demi et à neuf mois. Le dixième est une fillette bien portante.

A. — La maladie s'est d'abord montrée chez la troisième enfant, M... Enfant, elle était toujours pâle, avec coloration jaune du visage. Les règles n'apparurent qu'à 19 ans, irrégulières. A partir de 18 ans, l'*ictère conjonctival* a été remarqué.

A la fin de la même année, on constata que les urines étaient très foncées et les selles décolorées.

Deux ans après, douleurs dans les articulations du pied droit, remontant jusqu'à la hanche. Depuis, ces douleurs apparurent alternativement dans les deux membres inférieurs ; après une longue station assise survenait de la raideur des jambes.

L'*ictère* subsiste, mais varie d'intensité.

Hasenclever examine alors la malade.

- Ictère marqué ;
- Urines foncées, traces d'albumine ;
- Ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux, légèrement augmentés de volume ;
- Le foie mesurait 14 centimètres sur la ligne mammaire : il était dur et lisse ;
- La rate était très augmentée ;
- Pas d'ascite ;
- Légère anémie. La malade est petite et grêle. Epistaxis fréquentes ; les gencives saignent facilement. Parfois, léger œdème du cou-de-pied. Prurit très léger.

La malade mourut, cinq ans après le début, à la suite d'une abondante hémorragie intestinale.

Autopsie. — Pas d'ascite. Le foie mesure 30 centimètres sur 20, n'est pas lobulé, sans calculs dans la vésicule. La rate mesure 18 centimètres sur 10.

A l'examen microscopique : la rate est entourée d'une capsule blanchâtre et opaque avec épaissement fibreux des trabécules et des artères.

Le foie présente, à sa surface, et sur les tranches de section, des granulations peu saillantes desquelles partent des faisceaux fibreux très variables d'épaisseur. La capsule est épaissie. Les trainées conjonctives présentent microscopiquement une épaisse charpente dans laquelle le parenchyme, fortement ictérique, est extrêmement réduit. Mais cette néoformation conjonctive est presque entièrement extra-lobulaire. La néoformation est surtout fibreuse avec quelques amas de cellules dans la zone périportale. Pas de néo-canalicules.

B. — La deuxième malade est C... (deuxième enfant). La maladie actuelle commença en décembre 1894, et l'ictère apparut au début de janvier 1895. L'ictère persista avec des variations dans le courant de l'année 1895,

surtout accentué à l'automne. Les urines étaient foncées, les selles blanches.

Lorsque Hasenclever l'examina en décembre 1895, l'ictère était foncé.

— Le foie, dur et lisse, dépassait les fausses-côtes de deux travers de doigt ;

— *Rate* très augmentée de volume ;

— Pas d'ascite, pas de fièvre, pas d'œdème.

La maladie évolue avec des alternatives d'amélioration et de recrudescence. Trois ans après : fortes épistaxis. Ecchymose allant du coude droit à l'aisselle. Toute cette région étant douloureuse ; aux deux jambes, taches purpuriques anciennes. A cette époque, le bord inférieur du foie déborde de quatre travers de doigt le rebord costal. La rate se sent facilement à la palpation. Douleurs dans les membres inférieurs, des pieds jusqu'aux hanches.

L'année suivante, poussée fébrile à 39° et 39°5 pendant quatre jours. Quelques mois plus tard, le ventre est ballonné, l'œdème est apparu, amaigrissement marqué : présence d'ascite. Ponction : 8 litres 1/2 de liquide.

Mort dans le coma. Durée de l'évolution : cinq ans.

A l'autopsie : 10 litres de liquide dans l'abdomen. Liquide dans les plèvres et le péricarde.

La rate mesure 21 cm. de long sur 13 cm. de large et 5 cm. d'épaisseur.

Le foie mesure 30 cm. de large, 21 cm. de haut (bord droit), 17 cm. (bord gauche) ; épaisseur maxima : 7 cm. Au niveau du hile, plusieurs ganglions foncés, dont un très volumineux, du volume d'une prune. De même les ganglions mésentériques et rétropéritonéaux sont hypertrophiés.

A l'examen microscopique : les coupes du foie montrent une augmentation considérable du tissu conjonctif interstitiel et intra-lobulaire.

C. — Le troisième malade présente : ictère, urines foncées, selles décolorées. Raideur dans les articulations des membres inférieurs.

Ictère intense, avec volumineuses tuméfactions du foie et de la rate. Pas d'ascite. La malade est restée très petite.

Trois ans plus tard : le foie est perçu à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic ; il est dur. La rate dépasse de plus de la largeur de la main le rebord des côtes. Ictère prononcé.

A l'autopsie : pas d'ascite. La rate mesure 22 cm. sur 12 cm. Le foie mesure 30 cm. sur 20 cm. Pas de calculs.

OBSERVATION XXII

(VAN DER HOEVEN, *Maandschr. v. Kindergeneesk.*, 7, 411-420, juillet 1938, in *Zbl. Kinderheilk.*, 35, 11 déc. 1938, p. 370.)

L'auteur décrit deux familles, chacune avec trois cas de cirrhose hépatique familiale.

Dans la première famille : une fillette de 5 ans, dont deux frères âgés de 10 et 17 ans, avaient succombé à une cirrhose, mourut de la même affection et fut autopsiée.

Dans la deuxième famille : une fillette de 6 ans et un garçon de 10 ans moururent de cirrhose, un autre garçon de 5 ans avait également une cirrhose, dont la preuve fut faite par une biopsie.

Plusieurs des malades étaient atteints d'infantilisme.

OBSERVATION XXIII

(HOWARD, *Am. Jour. of Med. Sc.*, 94, 1887, cité par LERBOULLET.)

Il s'agit de deux frère et sœur qui succombèrent à 9 et 10 ans d'une cirrhose à évolution aiguë, avec fièvre,

subictère, ascite et œdèmes sans que l'autopsie en ait révélé l'origine.

OBSERVATION XXIV

(JOLLYE, *Brit. Med. Journ.*, 1, 1892.)

Il s'agit d'un frère et d'une sœur accoutumés à boire du vinaigre depuis leur jeune âge. Le garçon mourut à l'âge de 11 ans, avec le tableau suivant : abdomen augmenté de volume, épistaxis, hématomèse.

La fillette mourut à l'âge de 10 ans. Durant son vivant elle présenta : ictère, ascite, gros foie ; la rate était normale. L'évolution se fit avec des phénomènes délirants et hyperthermie. A l'autopsie : le péritoine contenait 5 litres 600 d'ascite. Le foie, brun rouge, avait une surface couverte de granulations variant d'une tête d'épingle à un pois ; il pèse 600 grammes. La rate pèse 60 grammes environ ; elle est normale d'aspect et de consistance.

L'examen microscopique montre une cirrhose multilobulaire très nette. Dans le tissu fibreux, on note une grande quantité de néo-canalicules biliaires. La coloration par l'acide osmique montre un excès de graisse dans les cellules périphériques du lobule.

OBSERVATION XXV

(LANGBEIN, *Der Erbarzt*, 1935, 6, 82.)

Il s'agit de deux jumeaux univitellins, qui présentèrent tous deux une cirrhose hépatique.

OBSERVATION XXVI

(LANGMEAD, *Proc. Roy. Soc. of Med.*, 27 mai 1934, in *Ref. Zbl.*, 29, 15, p. 478.)

L'auteur rapporte l'observation de trois frères, d'une famille de cinq enfants et âgés de 9, 11 et 13 ans. D'un premier mariage, la mère avait eu cinq enfants bien portants. Pas de parenté entre les époux. Les trois frères avaient une augmentation du volume du foie, surtout du lobe gauche. Surface nodulaire, bords tranchants. Grosse rate chez deux des frères, atteignant l'ombilic. Chez deux des enfants : hématémèses dans les antécédents. Examen du sang : négatif. Résistance globulaire normale.

Evolution non précisée.

OBSERVATION XXVII

(LIGHTWOOD et LOOTS, *Proc. Roy. Soc. of Med.*, 1^{er} avril 1932, in *British Journal of Children's Diseases*, janvier, mars 1936.)

L'observation concerne trois enfants de la même famille :

A. — Peter..., 1 an 10 mois à sa mort.

Début à un an par des troubles digestifs et augmentation du volume de l'abdomen.

Le foie est augmenté de volume surtout le lobe gauche, de consistance dure, dépassant de trois travers de doigt le rebord costal.

Rate hypertrophiée atteignant l'ombilic.

B. W. négatif. Les urines contiennent du sang et du pus.

Autopsie : pas d'ascite. Foie : considérablement aug-

menté de volume, brun-rouge, surface finement granuleuse, ferme ; microscopiquement : cirrhose hépatique avec grosse dilatation des canalicules biliaires, donnant à la coupe une apparence kystique. Rate : cinq fois le volume normal. Reins : volumineux, pyramides blanchâtres et fibreuses. Le cortex était parsemé de nombreux petits kystes et parcouru de tissu fibreux.

B. — Peggy, 4 ans. Ecchymoses sur les jambes. Abdomen : foie dépassant de deux travers de doigt le rebord costal : ferme, surface irrégulière, non douloureux. Rate : dépasse de deux travers de doigt le rebord costal.

C. — John, 1 an 11 mois, bec-de-lièvre. Faciès cirrhotique. Abdomen augmenté : ascite, foie augmenté et très dur, rate perceptible. Les reins sont gros et semblent irréguliers. Dans les urines : hématies et albumine. Evolution non précisée.

OBSERVATION XXVIII

(MACKAY, *Lancet*, 1, 4 juin 1927.)

L'auteur rapporte l'histoire suivante :

Parents bien portants : B. W. négatif.

Huit grossesses :

1. Garçon, 11 ans, bonne santé ;
2. Fausse-couche à 5 mois $1/2$;
3. Garçon mort à 10 jours d'ictère ;
4. Fille morte à 4 ans $1/2$ de pneumonie ;
5. Fille morte à 2 ans $1/2$ de coqueluche ;
6. Fille morte à 3 semaines d'ictère ;
7. Fille morte à 4 semaines d'ictère (cas analysé) ;
8. Garçon, 1 an, en bonne santé.

L'affection a débuté à 11 jours et a duré 4 semaines : troubles digestifs, ictère, gros foie et hémorragies multiples.

Autopsie : foie augmenté de volume. Rate normale. Histologiquement : cirrhose péricellulaire généralisée, cellules hépatiques très détruites. Rien d'anormal à la rate.

OBSERVATION XXIX

(OLMER et PAYAN, *Marseille Médical*, 50, 1^{er} mai 1913, p. 281.)

A. — De L..., 23 ans.

Rachitisme dans l'enfance. N'a marché qu'à 4 ou 5 ans. A 10 ans, a eu une affection aiguë fébrile : céphalées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales. A 19 ans, chancre, accompagné d'adénopathie inguinale suppurée. B. W. : négatif.

Depuis deux ans, teinte ictérique des téguments qui est allée en augmentant. Troubles gastro-intestinaux. Urines et selles hypercolorées. Par moments, poussées fébriles. Amaigrissement.

A l'examen : pas d'infantilisme. *Ictère* franc et généralisé. Le foie est volumineux, lisse, dur et régulier, descend jusqu'au niveau de la ligne ombilicale. *La rate* mesure environ 19 cm. de longueur. Pas d'adénopathies marquées. Les selles sont très colorées, de même que les urines.

Anémie (3.221.800 hématies) : 16.120 leucocytes.

Vers la fin de l'année 1912, le malade subit une légère intervention chirurgicale. A la date de la publication, il est amaigri et cachectisé.

B. — De L... A., 25 ans.

Début à 22 ans, par : ictère avec décoloration des matières, surcoloration des urines, état pyrélique (sueurs nocturnes, frissons et douleurs au creux épigastrique).

L'ictère a subi des variations d'intensité, quelques épistaxis depuis un an.

Le foie mesure, sur la ligne axillaire, 25 cm. : il est dur, lisse et régulier.

La rate est mate à la percussion sur une hauteur de 10 cm. et dépasse les fausses-côtes de trois travers de doigt.

Examen du sang : augmentation des mononucléaires, éosinophilie légère ; pas de fragilité globulaire.

Etat stationnaire au moment de la publication.

OBSERVATION XXX

(OPITZ, *Jb Kinderheilk*, 144, 1-10, 1935.)

A. — Catherine H..., née le 28 avril 1925. A 8 mois, ictère qui dure deux mois. En même temps, on aurait constaté un abdomen volumineux avec gros foie, grosse rate. A 3 ans, on trouve déjà de l'ascite, qui fut ponctionnée trois fois en une semaine.

Examen : fille chétive de 8 ans. Au cou et à la poitrine, pétéchies, aux bras des taches bleues de la dimension d'une pièce d'un franc.

Abdomen foie dur et irrégulier, dépasse de trois travers de doigt les fausses-côtes. La rate s'étend jusqu'à trois travers de doigt au-dessous de l'ombilic. Elle est ferme et bosselée.

Anémie. (2.910.000 hématies Hb : 45 %).

Splénectomie en 1933. La rate pèse 1,050 grammes. Examen histologique de la rate : sclérose des tissus conjonctifs de la rate. Sclérose hyaline des follicules.

Amélioration de l'état de la jeune malade due surtout à de nombreuses transfusions.

B. — Walter H..., né le 10 juillet 1929. A un an, on constate pour la première fois l'existence d'un gros foie

et d'une grosse rate. Pas d'ictère. Par la suite apparut l'ictère. Diarrhée incoercible.

Examen (juillet 1933) : ventre énorme. Micropolyadénie. Le foie est dur et dépasse d'un travers de doigt les fausses-côtes. La rate s'étend jusqu'à trois travers de doigt au-dessous de l'ombilic et dépasse d'environ un travers de doigt la ligne médiane.

Le malade quitte l'hôpital à la demande de sa famille.
Evolution ultérieure des deux cas non précisée.

OBSERVATION XXXI

(PATERSON, *Proc. Roy. Soc. of Med.*, 27, p. 1327, 1934, in *British Journal of Children's Diseases*, 35, 415-417, juillet-septembre 1938.)

A. — Henry, 4 ans, poussée d'ictère accompagné d'adénite cervicale en 1933. Grosse rate.

En 1934, subictère, foie et rate perçus. B. W. : négatif.

B. — Térance, 2 ans. Ictère ayant débuté en avril 1934. Le foie et la rate sont perçus. Anémie : 3.208.000 hématies, Hb : 63 %.

Evolution : l'ictère a disparu chez les deux enfants, mais le foie et la rate sont demeurés du même volume.

OBSERVATION XXXII

(POYNTON et WYLLIE, *Arch. Dis. in Child.*, 1, 1, 1926)

A. — A. B..., un garçon, avait un gros ventre. Examiné à l'âge de 3 ans pour des épistaxis, on lui trouve un foie atteignant la ligne ombilicale. Ni les reins, ni la rate ne sont perçus. Ni ascite, ni ictère.

L'année suivante, l'enfant présente des vomissements et des douleurs abdominales, puis une hématurie et l'ictère apparaît pour la première fois, se fonce progressivement. Le foie atteint la fosse iliaque droite et la rate est perçue. En moins d'un mois l'ictère disparaît.

Trois ans plus tard, à 7 ans, on trouve le foie au niveau de l'ombilic. La rate et les reins ne sont pas perceptibles. Taille inférieure à la normale.

B. — O. B..., une fille, est examinée à 3 ans pour la première fois. Elle a eu la rougeole, la coqueluche et une angine suivie d'ictère qui a duré seulement quelques jours.

L'enfant est petite pour son âge. L'abdomen est très augmenté. Ni ascite, ni ictère. Le bord inférieur du foie atteint la ligne ombilicale : sa consistance est ferme. La rate est à peine perceptible.

Evolution non précisée.

OBSERVATION XXXIII

(SCHUSCH, *Archiv. für Kinderheilk.*, 60, 1-2, 31 août 1920.)

A. — Deux fillettes sont mortes à 2 ans d'ictère. Début lent, par des troubles digestifs et ictère, qui ne disparut jamais et devint très intense à la fin.

B. — Lucie K... est vue pour la première fois à 1 an 3/4. Elle a été jaune, passagèrement, l'année précédente.

L'évolution dura trois mois. A plusieurs reprises, l'enfant présente des poussées thermiques, jusqu'à 39°. On trouva un gros foie, très dur, à contours nets, la surface a quelques élevures et une grosse rate. L'ictère persista jusqu'à la fin. Anémie : 3.765.000 hématies. Hb : 57 %.

Mort avec des convulsions.

Autopsie : un peu d'ascite dans l'abdomen. *Le foie* pesait 450 gr., consistance très dure, criant sous le couteau. La rate pesait 150 gr.

Histologiquement : cirrhose hypertrophique, type Hanot.

OBSERVATION XXXIV

(SMITH et O' FLYNN, *Lancet*, 1, 297, 11 février 1933.)

A. — Le premier malade, un garçon de 6 ans, fut admis à l'hôpital en 1931, pour toux, dyspnée et douleurs abdominales.

Début à l'âge d'un an, par l'augmentation du volume de l'abdomen. Des hématémèses et des épistaxis seraient survenues depuis. Pas d'ictère. Mais on note toux, essoufflement et expectoration abondante et fétide.

A l'examen : taille inférieure à la normale; *abdomen* distendu, peau pigmentée. Bronchectasie.

Le foie est énorme; atteignant en bas la crête iliaque, l'hypochondre gauche où on l'a pris pour la rate. Selles liquides et décolorées. *Anémie* : 3.540.000 hématies. Hb : 77 %.

Décès : dix mois plus tard.

Autopsie : 150 cc. de liquide dans la cavité péritonéale. Le foie, pèse 2.500 gr. : il est lisse, ferme, chamois pâle. La rate pèse 75 gr. Le poumon gauche montre un abcès du lobe supérieur.

Les coupes du foie montrent une structure très différente de la normale. La division en lobes et lobules est mal définie, surtout à la périphérie et est due à l'invasion du parenchyme par de fines travées de tissu conjonctif.

Au fort grossissement, les images les plus marquantes

sont : la vacuité et l'augmentation du volume des cellules, l'augmentation du tissu conjonctif dans les espaces portes.

B. — Une fille morte à l'âge de 1 an 8 mois. C'était un bébé maigre et rachitique, souffrant de diarrhée et de vomissements. A l'autopsie, la rate fut trouvée très légèrement hypertrophiée, mais le foie était énorme, pesant 1.200 grammes.

OBSERVATION XXXV

(STAPLES, *Virchow-Hirsch, Jahresbericht*, 1886, cité par SCHUSCIK.)

L'auteur rapporte le cas d'un adolescent de 16 ans qui présentait une cirrhose hépatique et dont les deux sœurs moururent, en deux ans, de la même affection.

OBSERVATION XXXVI

(SZANTO, *Orvosi Hetilap Jg.*, 71, 26, 781-733, 1927, in *Zbl. Kinderheilk*, 21, 5, p. 188.)

Famille de huit enfants. Le père est mort d'une attaque. La mère est en bonne santé. B. W. : négatif.

1^{er} enfant : fille 21 ans, mère d'un enfant de 1 an sain ; souffre elle-même de lithiase biliaire depuis sa grossesse.

2^e enfant : mort de diphtérie à l'âge de 4 ans.

3^e enfant : fille de 17 ans, non réglée, observée pendant trois mois. Cliniquement : cirrhose du foie, splénomégalie. Hydrocéphalie modérée.

4^e enfant : garçon de 15 ans, gros retard physique, meurt après 3 mois 1/2 de traitement. L'observation

note : cirrhose hépatique, splénomégalie ; ascite, ictère, anémie considérable. Hydrocéphalie modérée.

A l'autopsie : hépatite interstitielle, ictère, grosse rate, ascite, anasarque, hypoplasie des organes génitaux.

5^e enfant : mort à 7 ans d'ictère et d'ascite.

6^e, 7^e et 8^e enfants bien portants.

OBSERVATION XXXVII

(PARKES WEBER, *Trans. path. soc. of London*, 1895, in Thèse de LEREBoullet, p. 445.)

A. — J. S..., âgée de 14 ans. A toujours été plus ou moins jaune toute sa vie et a toujours été faible et menue.

Elle était très peu développée pour son âge. La peau était foncée : ictère chronique.

Le foie descendait très bas sous les fausses-côtes.

La rate s'étendait jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure.

L'ascite fut reconnue huit semaines avant la mort. Il y eut de la fièvre, de type irrégulier.

Autopsie. — Liquide péritonéal clair. Foie vert, ferme, clouté, pesant 751 gr. La vésicule biliaire était normale.

La rate pesait 591 gr. Les ganglions du hile étaient très augmentés et très pigmentés.

Examen microscopique : foie. Développement marqué du tissu fibreux, disposé comme dans une cirrhose ordinaire, divisant la substance glandulaire en îlots inégaux, envahissant parfois les lobules et pénétrant entre les cellules hépatiques elles-mêmes.

Rate : augmentation du tissu fibreux et dépôt considérable de pigment dans les trabécules.

B. — L'aînée de la famille devint jaune à l'âge de

13 ans et mourut à 19 ans avec des symptômes ressemblant à ceux présentés par sa sœur.

Quatre des frères et sœurs sont bien portants, trois autres sont morts dans l'enfance.

Alcoolisme, certain chez la mère, douteux chez l'enfant.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE

La cirrhose familiale peut apparaître à tout âge : quelques semaines (Mackay), 39 et 40 ans (van Bogaert) tels sont les deux extrêmes. La plus grande fréquence semble cependant se fixer à l'adolescence (10 et 13 ans, Chapman et Barber; 12 et 16 ans, Chand). Le sexe masculin est atteint plus souvent que le sexe féminin (53 garçons pour 38 filles).

A l'étude des antécédents, tant personnels qu'héritaires, on ne note en général rien de particulièrement digne d'être remarqué : ni syphilis, ni alcoolisme, ni affections hépatiques. Notons cependant que le père des enfants de l'observation de Debré et Seringe souffrait de coliques hépatiques et que la mère avait eu un ictère pendant sa grossesse. Le fait le plus fréquent est la croissance difficile des enfants atteints. Normaux à la naissance, ils se développent facilement dans les premières semaines de leur vie, puis brusquement apparaît l'inappétence tandis que le poids reste stationnaire (Lightwood et Loots, Bridgeman et Robertson, Chand). Hanot, déjà, avait remarqué que la maladie qu'il étudiait affectait de préférence les « sujets chétifs, malingres, à développe-

ment physique imparfait ». Peut-être avait-il confondu la cause et l'effet ?

Le mode de début est variable. Ce sont le plus souvent les troubles digestifs qui se manifestent les premiers : inappétence, vomissements, diarrhée (Mackay, Bridgeman et Robertson, Chand). Fréquemment, c'est l'augmentation du volume de l'abdomen qui attire l'attention des parents (Smith et O'Flynn, Opitz). « Quand le malade eût 6 ou 7 ans, ses parents se rendirent compte définitivement qu'il était délicat, qu'il avait des digestions pénibles et qu'il n'était pas de taille proportionnée à son âge. Ils notèrent aussi que son abdomen devenait anormalement saillant, surtout dans sa partie supérieure, où du côté droit ils pensèrent que se développait quelque chose de dur et de lourd ». (Chand). Dans certains cas, elle a pu être extrêmement précoce : dès la naissance (Exchaquet, Poynton et Wyllie), quelques mois seulement après (3 mois, Bridgeman et Robertson).

L'ictère peut être le premier signe : soit isolé (Schuscik), soit associé : à l'augmentation de l'abdomen (Bamberger), à une poussée ganglionnaire (Paterson).

Ce peuvent être encore les hémorragies qui ouvrent la scène clinique et amènent la découverte d'un foie hypertrophié (P. Bertrand). Plus rarement, le début a pu être marqué par des crises vésiculaires ayant fait penser à la lithiase (van Bogaert). Dans un certain nombre de cas, le début est assez mal précisé et il est impossible de dire, avec exactitude, quand la maladie a commencé. Tels sont les principaux modes de début signalés par les auteurs.

Nous terminerons, cependant, en citant deux observations, où c'est au cours d'une laparotomie, qu'on découvrit l'existence d'une cirrhose. Van Bogaert fit opérer un de ses malades, en pensant à une cholécystite; le Docteur P. Bertrand, se vit dans l'obligation (obs. 1) d'intervenir, en présence d'une hématomérose grave et découvrit un foie anormal.

Après un délai plus ou moins long, mais ne semblant pas excéder quelques mois, l'affection entre insensiblement dans sa période d'état. Les principaux traits cliniques sont les suivants :

L'hypertrophie du foie. Elle est facilement mise en évidence. Elle atteint un ou tous les lobes hépatiques. Elle est plus ou moins considérable. Tous les intermédiaires existent entre le foie ne dépassant que de quelques centimètres le rebord costal (3 travers de doigt, Lightwood et Loots) et le foie énorme envahissant l'abdomen tout entier, plongeant dans le pelvis, atteignant l'hypochondre gauche (Bamberger), y simulant une grosse rate (Smith et O'Flynn).

Sa consistance est ferme, quelquefois très dure. Le bord inférieur est tranchant, barrant l'épigastre (Chand). Sa surface est lisse le plus souvent; quelquefois par l'examen clinique, on a pu y sentir quelques nodosités (Chand). La palpation est peu ou n'est pas douloureuse.

Plus rarement, c'est un *foie atrophique* que l'on trouvera à l'examen clinique. On sentira alors seulement le bord inférieur du lobe gauche barrant l'épigastre. Certains auteurs américains (Calvin et Saffro) pensent que, si cette modalité est moins souvent ren-

contrée, c'est que « l'évolution se fait de façon plus aiguë chez l'enfant. Peut-être la mort survient-elle avant que l'altération atrophique puisse apparaître ».

La rate est, elle aussi, augmentée de volume. Son hypertrophie sans être considérable, reste cependant assez marquée. Mais elle peut conserver un volume normal durant toute l'évolution (Mackay, Smith et O'Flynn).

L'ascite. Elle est d'apparition plus ou moins précoce. C'est un épanchement péritonéal libre, à liquide citrin, d'abondance variable, de plusieurs litres : 10 litres (Hasenclever), à quelques dizaines de centimètres cubes. Elle peut entraîner à des ponctions répétées, telle, la petite malade décrite par Halberstma qui fut ponctionnée cinq fois en deux mois (12 litres 400). Elle peut, par contre, manquer pendant toute l'évolution (Langmead, Szanto).

La circulation veineuse complémentaire a été signalée dans plusieurs observations. Celle d'Opitz est accompagnée d'une photographie particulièrement démonstrative.

Les *œdèmes* sont assez fréquents. Ils sont tantôt peu marqués, atteignant seulement la face (Akiba, Shoichi) les membres inférieurs (Hasenclever) réalisant parfois un véritable tableau d'anasarque (Chevrel et Aubin, Chand).

L'ictère. Il peut être le premier signe en date. Souvent on le note dans les antécédents du jeune malade : un an auparavant (Schuscik, Paterson). Il disparaît pou réapparaître plus tard. Son intensité est variable ; elle va, en général, en s'accroissant au fur et à mesure

de l'évolution (P. Ravault), pouvant passer par des phases d'intensité plus ou moins marquée (Schuscik).

L'ictère s'accompagne de *cholurie*, de *modifications des selles*, qui sont tantôt décolorées, tantôt d'aspect normal, d'un moment à l'autre de l'évolution (Smith et O'Flynn). L'ictère peut manquer de même que l'ascite : on se trouve alors en présence des cirrhes anascitiques et anictériques (Leesmith, Langmead, Gunn).

Le *prurit* accompagne habituellement l'ictère.

Les *hémorragies*, pour R. Debré et Seringe, seraient notées assez rarement. Elles existent néanmoins et nous ont paru plus fréquentes que ne l'ont dit ces auteurs. Elles apparaissent à tous les stades : soit au début et amènent alors la découverte de l'affection, soit, font partie du tableau symptomatique. Elles peuvent revêtir tous les types : épistaxis, gingivorragies, hématomes, etc. Les hémorragies sous-cutanées ont été signalées : purpura le plus souvent, ecchymoses spontanées « allant du coude droit à l'aisselle » dans l'observation d'Hasenclever. Par leur intensité ou leur répétition, elles peuvent entraîner un état d'anémie plus ou moins intense. D'après les différents cas que nous avons analysés, celle-ci reste modérée, le nombre des globules rouges oscillant, en général, autour de 3.000.000. Le taux de l'hémoglobine est abaissé parallèlement.

L'étude du temps de saignement et du temps de coagulation n'a pas montré, croyons-nous, de syndrome hémogénique ou hémophilique.

Les *globules blancs* sont, dans quelques cas, augmentés, avec prédominance des polynucléaires (Patterson); quelque fois diminués (Akiba, Shoichi).

La *résistance globulaire* est le plus souvent, trouvée supérieure à la valeur normale : l'hémolyse se produisant pour des solutions moins concentrées qu'à l'ordinaire.

L'*hypoglycémie* a été signalée par Candià, Halberstma et par Exchaquet. Ce dernier rapporte les chiffres suivants de ses trois malades : Louis, 0 gramme 74 ‰, Jeanne, 0,56 ‰, Cyrille, 0 gr. 64 0/00. L'auteur se demande comment ceux-ci ont pu supporter des taux aussi bas : les accidents, d'après Carrié, apparaissant lorsque la glycémie s'abaisse vers 0 gr. 80 à 0 gr. 70 ‰ et des accidents graves au-dessous de 0 gr. 60 à 0 gr. 50. Et il émet l'hypothèse « que l'hypoglycémie remontant à la naissance ou en tout cas aux premiers mois de l'existence, l'organisme s'y est adapté ». Il note concurremment un taux très élevé d'hyperlipémie et d'hypercholestérinémie.

Les *urines* contiennent des pigments biliaires, quelquefois de l'albumine, du sang et du pus (Lightwood et Loots).

Enfin, les réactions sérologiques de la syphilis, à l'exception d'un cas (Bamberger), aussi bien chez les malades que chez les parents restèrent négatives. Les réactions cutanées à la tuberculine, furent négatives elles aussi.

Dans l'observation de P. Ravault, on pratiqua une réaction de Takata qui se révéla très positive, et un coefficient de Maillard qui fut trouvé à un chiffre très

élevé : 42. On mit ainsi en évidence des signes d'insuffisance hépatique marquée.

Tels sont les principaux symptômes de la cirrhose familiale : gros foie, grosse rate, ictère, ascite, hémorragies, qui peuvent se grouper de façon différente pour constituer autant de formes cliniques. Il nous a semblé inutile de les différencier, cette division nous ayant paru assez artificielle et cette façon de faire n'apportant rien de plus à la compréhension de l'affection. Mais à côté des signes précédents qui se rencontrent dans toute cirrhose, il en est d'autres que nous allons étudier maintenant et qui donnent à l'affection une allure clinique un peu particulière.

Au premier plan, il faut mettre les *troubles de croissance*. Déjà signalé par Hanot, le retentissement de la cirrhose sur la croissance des malades jeunes, fut mis en évidence en 1895 par Gilbert et Fournier. En 1902, Lereboullet emploie le premier l'expression d'« infantilisme hépatique » et démontre la relation constante qui existe entre les troubles hépatiques se produisant chez un jeune sujet et sa croissance. Pfaundler en 1926, Göttsche en 1927, Thönes en 1930 publient des cas d'infantilisme hépatique. Mais aucun n'a le caractère familial. Exchaquet, en 1931, publie la première observation « d'infantilisme hépatique familial ». Celle-ci concerne trois frères et sœur : deux jumeaux, un garçon et une fille âgés de 4 ans et un garçon de 13 ans. Les malades de Hasenclever, Chand, Poynton et Willie, Debré et Seringe, Chevrel et Aubin, accusaient aussi un retard de croissance. Ceux de Chand sont assez démonstratifs à cet

égard : l'aîné à 24 ans, âge auquel il est mort en paraît 13; le second, âgé de 16 ans en paraît 12; le troisième âgé de 12 ans, paraît en avoir 8.

Les troubles consistent en retard du développement physique, statural et pondéral et parfois du développement intellectuel. Le garçon de Smith et O'Flynn à six ans, parle à peine. Les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas (Chand); les règles manquent ou sont très irrégulières (Hasenclever).

Des modifications ostéo-articulaires pouvant réaliser un véritable rhumatisme chronique (rhumatisme biliaire de Gilbert et Fournier) sont signalées dans plusieurs observations et en particulier dans celle d'Hasenclever : un des malades présente des « douleurs dans les articulations du pied droit... apparaissant alternativement dans les deux membres inférieurs ».

L'hippocratisme des doigts a été noté par Debré et Seringe, par Smith et O'Flynn : il est vrai que le malade de ces derniers avait une bronchectasie.

Dans quelques cas, les auteurs ont constaté des *adénopathies* : micropolyadénie (Opitz, Hasenclever).

Enfin, les deux enfants de l'observation de Mme Chevrel, Chevrel et Aubin étaient atteints de mongolisme, un de ceux de Lightwood et Loots avait un bec de lièvre.

Ceux-ci ont noté à l'autopsie d'un de leurs cas, la coexistence de la maladie polykystique avec la cirrhose. L'examen anatomique montra de nombreux kystes hépatiques et rénaux. D'ailleurs, les urines contenaient du pus, en quantité notable. Un autre des

enfants de la même famille, qu'ils observèrent, avait, en plus de son gros foie, des reins volumineux facilement perçus à l'examen clinique.

Enfin, van Bogaërt et Scherer ont rapporté l'observation d'une famille dans laquelle « sur six enfants nés d'une femme présentant elle-même l'hémangiomatose (maladie de Rendu-Osler) avec spléno hépatomégalie, deux présentent des télangiectasies multiples... un fils présente l'hémangiomatose hémorragique avec spléno hépatomégalie. L'autopsie montre une cirrhose de Laënnec ». Il s'agit là d'une coexistence de la maladie de Rendu-Osler avec la cirrhose. Parkes Weber a signalé des cas analogues.

Evolution

L'allure clinique varie de même que l'aspect des malades : ces différences sont bien mises en évidence par l'iconographie qui accompagne certaines des publications. Quel contraste entre le frère et la sœur de l'observation de Poynton et Wyllie, qui, à part un abdomen un peu météorisé et un certain retard statural, paraissent somme toute, assez bien portants et le frère et la sœur de l'observation d'Opitz, aux membres émaciés, à l'abdomen saillant, distendu par une ascite importante. Nous ne ferons qu'évoquer la description navrante donnée par Smith et O'Flynn de ce garçon de six ans « de taille inférieure à la normale, à la tête anormalement grosse, à la face large et bouffie, à l'abdomen anormalement distendu, tan-

dis que le reste du tronc et les membres sont pauvrement « garnis », aux genoux cagneux et aux pieds plats... »

Dans l'ensemble, à part les cas où une issue fatale s'est produite avant la publication, les observations ne précisent pas ce que sont devenus les malades. Il semble bien cependant que l'évolution est toujours plus ou moins rapidement fatale.

La majorité des cas se termina par la mort. Aucun cas ne fut jamais suivi de guérison. Tel est déjà l'avis de R. Debré et Seringe.

L'issue fatale survint dans des délais variables : onze jours (Mackay) à 17 ans (Chand) tels sont les extrêmes. Voici quelques autres chiffres de durée : trois mois (Schuscik), dix mois (Lightwood et Loots), un an (Chapman et Barber), vingt mois (Bridgeman et Robertson) cinq ans (Smith et O'Flynn, Bamberger, Hasenclever). Dans notre observation la mort survint un mois environ après le début apparent de l'affection, pour le garçon et un an après, pour sa sœur.

Si nombre de sujets moururent, par contre d'autres étaient dans un état stationnaire, au moment de la publication de leurs observations. Quelle a été leur survie ? On comprendra facilement que cela est impossible à préciser. Elle ne paraît pas avoir excédé quelques années.

D'une façon générale, l'affection procède par poussées, pendant lesquelles les signes s'exacerbent, en particulier l'ictère; poussées accompagnées de température, souvent élevée (Schuscik, Smith et O'Flynn). A la phase terminale qui ne tarde pas à apparaître,

se trouve le plus souvent réalisé un tableau d'ictère grave qui emporte le malade à moins qu'une complication ne vienne hâter la mort.

Les principales complications que nous avons notées sont *respiratoires* : pneumonie lobaire avec endocardite (Bamberger), broncho-pneumonie (Debré et Seringe), bronchectasie (Smith et O'Flynn); *hémorragiques* : hématomèse, hémorragie intestinale (Hasenclever), hémorragie due à la rupture d'une varice œsophagienne (Chapman et Barber).

Signalons enfin la mort dans les convulsions et l'hyperthermie (Schuscik).

CHAPITRE III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Notre étude anatomo-pathologique est basée sur les observations suivies d'autopsie : elles sont au nombre de quinze. Dans une seizième (observation I), l'examen histologique a été fait sur un fragment prélevé par biopsie. Dans un certain nombre d'autres observations, il y eut bien des autopsies, mais nous n'avons pu en tenir compte, en raison de la brièveté du compte-rendu ; par exemple, cirrhose atrophique, cirrhose hypertrophique, sans autres détails.

Les investigations anatomo-pathologiques ont porté sur :

- le foie et la rate,
- les voies biliaires,
- les autres viscères, quand l'autopsie a été plus complète.

I. — Le Foie

A. — ASPECT MACROSCOPIQUE.

Le *volume* du foie est variable. Il n'a pas toujours été chiffré exactement par une pesée : ainsi dans les

observations de Lightwood et Loots et de Mackay, on trouve seulement la mention « foie augmenté ». L'hypertrophie la plus marquée est certainement celle de Smith et O'Flynn où, à l'atopsie d'un enfant de 22 mois, on trouve un foie de 2.500 grammes. Par contre, dans l'observation de Chevrel et Aubin, il s'agissait d'une cirrhose atrophique : 400 grammes pour un enfant de 2 ans.

L'aspect le plus fréquemment rencontré est celui du foie clouté (Bridgeman et Robertson, Lightwood et Loots, Parkes Weber). La couleur de l'organe varie : brun-rouge (Lightwood et Loots), vert-olive (Schuscik), chamois pâle (Smith et O'Flynn). A la coupe, on note que le tissu hépatique est ferme, crie sous le couteau. Dans certains cas, on peut voir, déjà, à l'œil nu, les bandes de sclérose, qui divisent le parenchyme.

La capsule de Glisson n'a pas paru épaissie ou du moins son état n'est pas autrement précisé. De même, on ne signale pas, en général, d'adhérences marquées aux organes voisins; dans l'observation de Chevrel et Aubin, on note seulement que le foie adhère légèrement à la face inférieure du diaphragme.

Hasenclever trouva à l'autopsie d'un de ses malades des adénopathies viscérales multiples : un ganglion du volume d'une prune et de couleur foncée occupait le hile hépatique; il existait en outre, une hypertrophie marquée des ganglions mésentériques et rétro-péritonéaux. L'examen histologique n'a pas été fait.

B. — EXAMEN HISTOLOGIQUE.

Parmi les examens histologiques, le plus détaillé est celui de Chevrel et Aubin, mais le plus instructif est certainement celui de l'observation de P. Bertrand. La raison en est qu'il a été fait sur un fragment prélevé par biopsie. On sait, en effet, la rapidité avec laquelle s'altère le tissu hépatique, après la mort, empêchant, de la sorte, toute étude cytologique un peu complète. D'ailleurs, dans l'ensemble, les examens histologiques furent assez peu détaillés.

Les modifications histologiques ont été notées au niveau :

- du parenchyme ;
- au niveau du tissu conjonctif.

1° *Le tissu de sclérose.* La sclérose est rarement discrète (Schuscik) modifiant peu l'aspect normal de l'organe, le plus souvent elle est extrêmement intense, déjà visible à l'œil nu (P. Ravault). Elle envahit le tissu hépatique, bouleversant plus ou moins l'architecture du foie. Elle est, soit diffuse, sans topographie bien spéciale (Chevrel et Aubin, Lightwood et Loots) ; soit de type annulaire (Bridgeman et Robertson, P. Ravault), avec, en certains points, une véritable dissociation des travées hépatiques réalisant ainsi l'aspect classique de pseudo-canalicules biliaires, dont l'abondance n'est ni plus ni moins frappante que dans n'importe quelle cirrhose alcoolique.

Quoiqu'il en soit, il s'agit d'une sclérose banale sans caractères particuliers du point de vue histolo-

gique, revêtant un type un peu différent suivant que la cirrhose est plus ou moins ancienne. S'il s'agit d'un processus ancien, on trouve peu de cellules au sein des fibres conjonctives; si, au contraire, il s'agit d'une cirrhose jeune, on note de nombreux fibroblastes et des éléments inflammatoires divers tels que des lymphocytes : ce dernier aspect est particulièrement net dans le fragment prélevé par biopsie par P. Bertrand.

En somme, la sclérose observée n'a pas de caractère spécifique et elle s'apparente de très près à celle que l'on note au cours des cirrhoses dites bi-veineuses.

2° *Le parenchyme.* — Les auteurs ont été frappés par l'intensité des lésions observées au niveau des cellules hépatiques.

Le protoplasme en est nécrosé, ayant subi dans quelques cas le processus de la dégénérescence graisseuse avec vacuolyse. On a pu y noter la présence de bile (Chevrel et Aubin). Les colorations mitochondriales, quand elles ont été faites, ont confirmé les troubles des fonctions actives sécrétoires. « Dans quelques cellules, les mitochondries se sont fusionnées et forment de véritables amas intra-cellulaires. On constate aussi quelques images de dégénérescence homogène ». (Chevrel et Aubin).

Les noyaux ont subi, eux aussi, des altérations marquées : dans certaines cellules, ils sont réduits à leur membrane nucléaire, dans d'autres, ils sont en état de pycnose, dans d'autres enfin, ils ont déjà complètement disparu. On n'a jamais noté de cellules bi-nucléées.

Dans le fragment prélevé, par biopsie, par P. Ber-

trand, on note, en outre, une hyperplasie marquée des cellules de Küppfer.

Enfin, on ne trouva pas de lésions, ni des vaisseaux, ni des voies biliaires intra-hépatiques.

En somme, nous n'avons trouvé ni dans l'aspect macroscopique de ces altérations hépatiques, ni dans leurs caractères histo-pathologiques, le moindre signe distinctif qui appartiendrait en propre aux cirrhoses familiales. Tous les aspects signalés par les auteurs n'ont aucun caractère de spécificité et se retrouvent dans les autres types classiques de cirrhoses.

2. — Les voies biliaires

a. — *La vésicule.* — Dans la majorité des cas, elle n'offre rien de particulier. Tantôt dilatée (Bamberger), tantôt rétractée (P. Ravault), elle est le plus souvent normale. Son contenu consiste en bile filante, d'aspect parfois un peu boueux. On n'y trouva jamais de calculs.

b. — *Les voies biliaires extra-hépatiques.* — Le cholédoque est facilement cathétérisé. Dans une seule observation, celle de Schuscik, il existait probablement une légère malformation un peu au-dessus de l'ampoule de Vater; nous y reviendrons à propos de la pathogénie (p. 72).

3. — La rate

Le plus souvent, elle reste normale, aussi bien, d'aspect que de coloration. L'hypertrophie a été notée

dans la plupart des cas : 736 gr. (Bamberger), 5 fois le volume normal (Lightwood et Loots). Signalons le cas de Smith et O'Flynn où contrastant avec l'énorme foie de 2.500 gr., la rate ne pesait que 75 gr.

Les examens histologiques ont montré des lésions congestives simples.

4. — Les autres viscères

Les autopsies ont rarement été plus complètes et les auteurs se sont bornés, le plus souvent, à l'examen du foie et de la rate.

Les reins ont été trouvés très augmentés de volume dans l'observation de Lightwood et Loots (2 fois et demi le volume normal). Ils avaient gardé leur lobulation foétale. Difficiles à décapsuler, ils semblaient à la coupe, parcourus de tissu fibreux et montraient de très nombreux petits kystes.

Les poumons, hormis le cas de Smith et O'Flynn, où on trouva une bronchectasie, n'offraient le plus souvent rien de particulier, non plus que le cœur.

Le pancréas, de même, que les glandes endocrines n'ont pas été examinés.

CHAPITRE IV

PATHOGENIE

La pathogénie de la cirrhose familiale reste dans l'ensemble et, malgré les travaux qui lui ont été consacrés, assez obscure. On a cherché, le plus souvent en vain, à relever à son origine, soit une infection, soit une intoxication, et à défaut de l'une ou de ces deux causes, soit une malformation congénitale, soit une maladie congénitale évolutive.

1^{re} Origine infectieuse

Les *infections aiguës* dans l'enfance sont nombreuses. Qu'il s'agisse de fièvres éruptives (rougeole, scarlatine), des maladies telles que la typhoïde et la diphtérie, les lésions durables du foie n'en sont qu'exceptionnellement la conséquence (Lereboullet). D'ailleurs, Hutinel et Auscher ont montré que toutes ces affections ne déterminent au niveau du foie que des altérations éphémères susceptibles de régression et il faut des infections viscérales durables pour provoquer la sclérose. Parmi les sujets atteints de cirrhose familiale, les uns avaient eu, dans leurs antécédents,

les autres non, de telles maladies. Il ne semble donc pas qu'on soit en droit de les incriminer pour expliquer la genèse de l'affection. Au premier rang des *infections viscérales durables*, il faut placer la syphilis et la tuberculose. Qu'il existe des cirrhoses infantiles, dues à l'hérédo-syphilis, le fait semble hors de doute. Le caractère familial que prend parfois l'affection est alors facilement expliqué. Mais à part quelques exceptions la syphilis ne paraît pas avoir été à l'origine des cas que nous avons analysés. En effet, parmi toutes nos observations, une seule fois la réaction de Wassermann dans le sang fut trouvée positive (Bamberger). Un traitement d'épreuve fut mis en œuvre, mais resta sans résultat, puisque l'enfant mourut. Les parents refusèrent la prise de sang et on ne peut que le regretter. Exchaquet, chez l'un des enfants dont il rapporte l'observation, tenta une réactivation : le Wassermann resta négatif. Le premier malade de l'observation d'Olmer et Payan, avait eu un chancre à 19 ans, avec adénopathie suppurée. S'est-il agi vraiment d'un chancre syphilitique ? On est en droit d'en douter. D'ailleurs, au moment où il fut examiné, son Wassermann était négatif et il n'eût jamais de manifestations secondaires ou tertiaires. Et, en admettant qu'il fut syphilitique, comment expliquer l'apparition d'une cirrhose chez sa sœur ? Nulle part il n'est fait mention de stigmates d'hérédo-syphilis, pourtant les observations sont souvent très détaillées. On ne trouve pas non plus, dans l'étude des antécédents d'histoire obstétricale qui puisse faire penser à la syphilis.

Ce que nous avons dit de la syphilis s'applique à la tuberculose. Aucun des malades n'a présenté de symptôme pouvant s'y rapporter. Les cutiréactions pratiquées par un certain nombre d'observateurs sont restées négatives. Viennent ensuite des affections plus rares sous nos climats : tel *le paludisme*. L'observation de Chand concerne, il est vrai, des enfants Hindous du Punjab. Mais aucun des trois ne présentait d'accès à type palustre.

Il semble donc bien, la syphilis mise à part, et dans certains cas seulement, que les infections aiguës ou chroniques ne peuvent pas être invoquées comme étant à l'origine des cirrhoses familiales, ou tout au moins des observations que nous avons retrouvées.

2° Origine toxique

Les infections éliminées, on en vient tout naturellement à penser aux intoxications. Elles sont de plusieurs ordres, mais ce sont surtout les intoxications alimentaires que l'on rencontre le plus souvent.

L'alcoolisme est heureusement rare chez l'enfant. On connaît cependant l'observation d'Ely : deux jumeaux meurent de cirrhose à l'âge de 4 ans, après avoir bu tous les jours depuis l'âge de quinze mois, du cognac; celle de Rolleston : trois enfants de 9, 10 et 13 ans ont tous trois une cirrhose alcoolique.

Il existe aux Indes une cirrhose infantile familiale, frappant surtout les enfants de moins de deux ans et rapidement fatale. De nombreuses études lui ont été

consacrées et nous empruntons à celle de Rezek les renseignements suivants :—

Elle est fréquente dans la région du Bengale, les environs de Madras. Elle atteint surtout les enfants des brahmanes riches et des castes moyennes, rarement les Mahométans et plus souvent les garçons que les filles. Elle débute entre le sixième et le huitième mois de l'enfance et se termine par la mort au bout de quatre à huit mois.

Plusieurs théories ont été mises en avant pour expliquer la genèse de ces cirrhoses : le plus souvent on a accusé l'absorption prématurée d'épices. Les Brahmanes nourrissent, en effet, très précocement leurs enfants mâles de riz poivré. Rezek, pour sa part, ne croit pas que les épices, à elles seules, puissent provoquer la cirrhose. Il admet que, sous l'influence de la flore microbienne intestinale, dont la virulence serait exaltée par le climat tropical, la paroi intestinale se trouve modifiée, de telle sorte que l'absorption des épices se trouve favorisée. Peut-être, le parenchyme hépatique serait-il ainsi sensibilisé; de telle sorte que des infections ou une intoxication minime pourraient alors déterminer plus facilement l'apparition de la cirrhose. Par des expériences réalisées sur le chien, on a tenté d'apporter la preuve de cette conception. Un chien reçut par voie buccale, journellement, 1 gr. 50 d'un mélange de farine de moutarde, de curry et de poivre rouge. Il mourût en trois mois avec des convulsions, mais sans ictère. Le foie fut trouvé à grandi à l'autopsie et, histologiquement, on y constata seulement de l'oedème. Dans une autre expé-

rience, la dose administrée le fut de façon massive et on obtient alors une cirrhose. Le foie se montra particulièrement sensible à l'action de l'alcool : une insuffisance aiguë fut notée. Que penser de ces explications et doit-on partager l'opinion de N. Fiessinger : « L'alimentation très épicée dans certains pays tropicaux peut être cause de cirrhose en l'absence de tout alcoolisme » ?

Si on peut ainsi expliquer les cirrhoses des Indes, il est bien évident qu'il n'en est pas de même des cirrhoses de nos régions où aucune faute alimentaire ne peut, le plus souvent, être mise en évidence : l'affection survenant fréquemment chez des enfants en bas âge qui n'ont encore absorbé que du lait. On doit mettre à part l'observation de Jollye, dont les deux enfants étaient accoutumés à boire du vinaigre depuis leur jeune âge.

3° Maladie congénitale

Ainsi donc, dans quelque rares cas, on pourra trouver à l'origine de la cirrhose soit une infection telle que la syphilis, soit une intoxication par l'alcool ou toute autre substance toxique. Mais bien souvent, les causes évidentes manquent et on a cherché à l'expliquer soit par une malformation des voies biliaires, soit par une maladie plus complexe, hypothèse que nous envisagerons en dernier lieu.

Chez le nourrisson, on connaît la possibilité de malformations congénitales des voies biliaires, associées

à une véritable cirrhose hépatique, dont la symptomatologie est parfois la même que celle de certains de nos jeunes malades et dont il existe des cas familiaux. On peut en rapprocher les observations d'Hatfield concernant deux frères, et celle de Mackay concernant le frère et les deux sœurs, tous morts à l'âge de un an ou même avant. En effet, dans les ictères dus à une malformation des voies biliaires, vérifiée à l'autopsie, l'enfant ne peut vivre bien longtemps : quatorze mois est le chiffre maximum de survie retrouvé dans la littérature par Mac Mahon. De même Mac Mahon, Lawrence et Maddock ont produit des cirrhoses hépatiques chez le cobaye, en liant le canal cholédoque, cirrhose limitée aux travées périlobulaires.

Enfin, dans l'observation de Schuscik, les voies biliaires n'étaient pas entièrement normales et nous extrayons ce qui suit du compte rendu d'autopsie : « Avec une sonde fine, on ne peut pénétrer que dans la partie antérieure de l'ampoule de Vater. Par la pression, on fait sortir, au bout de quelque temps, une gouttelette de bile. Le contenu duodénal en est entièrement dépourvu. Même en passant la sonde par l'autre côté, on n'arrive qu'à quelque distance de l'ampoule de Vater. On peut ouvrir facilement le conduit, aux ciseaux. Il n'est pas dilaté. Au point qui a résisté à la sonde existe un petit pli. Au delà de celui-ci, de suite après la papille, le conduit est un peu rétréci ».

On peut se demander si des malformations plus dis-

crêtes n'ont pas échappé aux observateurs au cours des autopsies.

Cette théorie assez séduisante permettrait d'expliquer des symptômes cliniques qui, à première vue, paraissent anormaux, telle la décoloration des selles. Celle-ci, en effet, a pu faire penser dans certains cas, à un ictère par rétention (R. Debré et Seringe). Si quelques cas relèvent de cette pathogénie, il n'en est pas de même pour tous. On est alors conduit devant l'impossibilité d'une explication satisfaisante, à envisager la cirrhose familiale comme une maladie congénitale et familiale soumise aux lois de l'hérédité.

Les principaux arguments, en faveur de cette conception, sont tirés par ses défenseurs.

1° Du fait qu'il est impossible de trouver à l'origine de l'affection une cause connue et certaine, telle une infection ou une intoxication.

2° Du rapprochement de la cirrhose avec d'autres affections, survenant elles aussi sans cause apparente (R. Debré et Seringe).

3° De l'association possible de la cirrhose à des affections dont on admet qu'elles sont bien congénitales : la maladie de Rendu-Osler, la maladie de Wilson (Parkes Weber).

Le premier argument porte sa défense en lui-même. Il est bien évident que dans les cas nombreux, où malgré une étude attentive des antécédents et des examens très sérieux, on n'a pu mettre en évidence aucune cause connue, on est obligé, devant cette carence et le caractère familial de l'affection, de penser qu'il peut s'agir d'une maladie congénitale.

Dans l'article qui suit la présentation de leurs ma-

lades, R. Debré et Seringe comparent la cirrhose hépatique familiale à la cirrhose rénale atrophique (néphrite chronique avec nanisme). Et les auteurs de conclure : « La ressemblance entre ces deux cirrhoses congénitales est d'autant plus frappante que dans les deux maladies on peut voir s'associer à une sclérose viscérale progressive : 1° des malformations des voies d'excrétion ; 2° des troubles neuroglandulaires et, avant tout, le nanisme ou l'infantilisme, accessoirement le retard intellectuel. On en vient donc à penser, comme nous l'indiquions à propos de la sclérose rénale d'origine congénitale, qu'une malformation des centres trophiques et régulateurs du système nerveux peut être à l'origine d'une sclérose viscérale ».

Parkeş Weber est du même avis et pour lui, la cirrhose hépatique familiale appartient à la classe des maladies du « développement congénital » (congenital developmental class) : telles l'hémophilie, l'ictère hémolytique, la xanthomatose cutanée, l'atrophie optique familiale, l'idiotie amaurotique, l'alkaptonurie, etc.

Le fait que la maladie apparaisse plus ou moins tardivement, s'expliquerait ainsi : le malade, à sa naissance, apporte, sinon l'affection déjà constituée, du moins les conditions et les éléments nécessaires à son évolution ultérieure, laquelle surviendra au bout d'un laps de temps plus ou moins long. Le facteur déterminant pouvant être une infection ou une intoxication minime et échapper le plus souvent à l'observation.

Enfin, que la cirrhose familiale puisse coexister

avec d'autres maladies familiales telle la maladie de Wilson ou de Rendu-Osler semble à Parkes Weber un argument convaincant en faveur de l'origine congénitale de la cirrhose familiale : cette affection prouvant ainsi qu'elle appartient à la même classe.

En faveur de cette façon de voir, plaident les deux observations de Langbein et de Langmead.

La première concerne deux jumeaux univitellins, donc identiques au point de vue de leur constitution chromosomique. Si on admet que la maladie est d'origine chromosomique, son apparition chez les deux enfants n'a donc rien pour surprendre. Celle de Langmead est intéressante à un point de vue un peu différent. Dans la famille, qu'il décrit, la mère a été mariée deux fois : cinq enfants de la première union sont tous sains, sur les cinq de la deuxième, trois ont une cirrhose. On pourrait être amené à en déduire que le caractère « cirrhose du foie » est un caractère récessif. Si S représente l'état sain dominant et m l'état pathologique récessif, la mère décrite par l'observation serait représentée par S m. De son premier mariage avec un individu sain S S ne peuvent naître que des enfants sains, mais en apparence seulement, la moitié d'entre eux l'étant réellement. Du second mariage avec un individu S m, naîtront en principe :

$$1/4 \text{ S S } + 2/4 \text{ S m } + 1/4 \text{ m m }$$

donc pour un quart, des individus définitivement sains (S S), pour moitié des individus sains en apparence (S m) mais susceptibles de transmettre l'affection et un quart d'individus malades (m m). Pour

que la démonstration soit probante il serait nécessaire de faire porter l'étude sur plusieurs générations et mettre en évidence des cas de maladie dans les ascendants des sujets atteints. Mais on n'est jamais remonté plus haut que les père et mère. Et, en plus, il faudrait savoir ce qui s'est produit dans la descendance des frères et sœurs des malades : peut-être pourrait-on voir réapparaître des cas de cirrhose inexplicables « alors que l'on aura perdu tout souvenir de l'ancêtre commun ou des ancêtres différents qui ont introduit dans la lignée le facteur pathologique en cause » (Noël et Pigeaud).

Pour terminer, nous ferons nôtres les conclusions de R. Debré et Seringe : « Nous devons nous accoutumer à placer dans une malformation congénitale évolutive la cause de maladies nombreuses, dont on cherche en vain l'origine dans les assauts toxiques et infectieux subis par l'organisme. Il faut porter les investigations plus haut et envisager, à côté de la pathologie du phénotype qui nous est familière, celle du génotype, pour employer les termes d'une science qui doit s'associer à la clinique, à savoir la génétique. »

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

L'apparition, chez un enfant ou chez un jeune homme, d'un tableau clinique analogue à celui que nous avons décrit peut poser des problèmes délicats.

Si les signes ne sont pas au complet et que seuls existent soit des troubles digestifs, soit un ictère, le clinicien peut errer assez longtemps. Dans ces cas, on parlera de troubles dyspeptiques banaux, d'ictère bénin. Une ascite isolée peut évoquer l'idée d'une péritonite tuberculeuse.

1° LA SYPHILIS. — Mais la plupart du temps, d'emblée, on se trouve en présence de l'association: gros foie, grosse rate et ictère. Dans ce cas, le premier diagnostic qui se présentera à l'esprit — et d'autant plus si on a connaissance de faits analogues concernant un autre enfant de la même famille, — sera celui de syphilis. L'étude des antécédents familiaux: anamnèse, existence de fausses-couches, la recherche des signes de syphilis héréditaire, les réactions sanguines, autant de moyens qui permettront de faire un diagnostic exact. Nous n'aurions garde d'oublier le test fourni par un traitement d'épreuve bien conduit.

Dans d'autres cas, aucun stigmat, ni aucun signe certain ne permettant d'incriminer la syphilis, on pensera à des affections plus rares à caractère familial.

2° LA MALADIE HÉMOLYTIQUE. — Au premier rang de celles-ci vient la maladie hémolytique. Caractérisée par l'existence d'un ictère d'intensité variable, par une splénomégalie et une hépatomégalie, cette affection revêt parfois un caractère familial, ainsi qu'il ressort des travaux de Minkowski, Meulengracht, Manson. C'est surtout par les examens hématologiques que l'on pourra faire le diagnostic : modification des globules rouges, le chiffre des hématies variant entre un et trois millions, la valeur globulaire n'étant pas diminuée, l'aspect des globules rouges étant modifié par la polychromatophilie, la poïkilocytose, l'anisocytose, la microcythémie et la présence d'hématies granulo-filamenteuses et de myélocytes. Surtout par le test de *fragilité globulaire*, l'hémolyse se produisant dans une solution de chlorure de sodium à 0 gr. 56 ou 0 gr. 52, alors que normalement elle n'apparaît qu'autour de 0 gr. 48. L'évolution permettra, de même, de faire le diagnostic, étant relativement bénigne ou tout au moins très longue.

3° LA MALADIE DE VON GIERKE. — Plus rarement, on sera amené à discuter le diagnostic avec des affections telles que les thésaurismoses (von Gierke), maladies caractérisées par l'accumulation anormale dans l'organisme de substances exogènes ou endogènes. L'hépatomégalie, les troubles de croissance physique et psychique, le caractère familial s'y retrouvent, mais

la rate normale, l'absence d'ictère et la répartition anormale de la graisse de couverture les distinguent facilement de la cirrhose hépatique familiale.

4° LA MALADIE DE GAUCHER. — Il en est de même pour la maladie de Gaucher. Elle prête rarement à discussion avec la cirrhose. L'hypertrophie de la rate l'emporte de beaucoup sur celle du foie, la tendance hémorragique est plus marquée, des adénites et des lésions osseuses se rencontrent fréquemment. Les enfants meurent généralement dans la première enfance. Le foie, la rate, la moelle osseuse, les glandes lymphatiques sont bourrés de grosses cellules, homogènes, opaques : les cellules de Gaucher. Ces cellules contiennent un lipoïde : la kérasine.

5° LA MALADIE DE NIEMANN-PICK. — Enfin, la maladie de Niemann-Pick, congénitale, familiale, affecte de préférence les Israélites du sexe féminin. Dès la naissance, on constate une hypertrophie du foie et de la rate ; la peau est jaune ou brune ; il existe une augmentation du taux de la cholestérine du sang. L'hypertrophie augmente rapidement et la mort est survenue à l'âge d'une semaine pour le plus jeune, de vingt-six mois pour le plus âgé des enfants atteints.

A l'autopsie, on constate que les cellules contiennent des amas de lécithine ; cette substance se retrouve dans les cellules du tissu réticulo-endothélial et aussi dans les muscles et les ganglions.

6° LES CIRRHOSES NON FAMILIALES. — Dans un certain nombre de cas, lorsqu'on n'a pas la notion d'affection familiale, soit que l'interrogatoire n'ait pas révélé de

faits analogues, soit qu'il s'agisse du premier enfant atteint, on pourra penser à une cirrhose infantile ou juvénile banale. Et c'est dans ces cas qu'on devra éliminer :

La cirrhose alcoolique. — Elle est rare. Quelques-unes ont le caractère familial du fait d'habitudes intempérantes communes : les trois enfants de l'observation de Rolleston, les deux sœurs de l'observation de Wunderlich. Un interrogatoire serré permettra de mettre facilement en évidence la cause.

La cirrhose cardio-tuberculeuse d'Hutinel, avec son tableau si particulier, prête peu à discussion, avec l'affection que nous avons décrite.

Enfin, les *splénopathies cirrhogènes* dont la principale est la *maladie de Banti*. Caractérisée essentiellement par son évolution en trois stades, d'abord la splénomégalie avec anémie, puis l'apparition d'hémorragies digestives et à la phase terminale réalisant le tableau d'une cirrhose atrophique avec ascite, elle offre des différences notables avec la cirrhose familiale, ne présentant à peu près jamais ce dernier caractère.

7° LA MALADIE DE WILSON. — Il existe une cirrhose familiale splénomégalique, forme hépatique de la dégénération hépato-lenticulaire ou maladie de Wilson. Elle comporte, pour être complète, une triade de symptômes :

- Viscéraux : hépato-splénomégalie (par hépatite) ;
- Cérébraux : troubles moteurs par dégénérescence du noyau lenticulaire ;

— Oculaires : présence de l'anneau bronzé de Kayser-Fleischer.

L'affection débute, en général, par le foie, sous forme de poussées successives d'hépatite avec ictère, les autres symptômes n'apparaissant habituellement qu'au bout de plusieurs années. Cependant Lhermitte et Stanley Barnes admettent qu'on peut n'observer que deux ou même un seul des trois symptômes cardinaux. Pour Lhermitte, la dégénération hépato-lenticulaire peut même évoluer sous les seules apparences de la cirrhose hépatique familiale.

On voit combien, dans certains cas, le diagnostic entre cirrhose familiale et forme hépatique de la maladie de Wilson peut être délicat. Pour certains auteurs, il ne se poserait même pas, puisqu'il s'agirait de la même affection. Parkes Weber ne partage pas cette opinion : « Il est très invraisemblable que chacun des cas rapportés plus haut de cirrhose hépatique familiale soit une maladie de Wilson incomplète avec atteinte unique du foie. »

Dans l'ensemble, le diagnostic n'offre donc pas de grosses difficultés, surtout si le caractère familial est connu du clinicien. Après la syphilis, c'est surtout la maladie hémolytique qu'on devra discuter. Les examens de laboratoire viendront trancher le problème. Quant aux autres affections, à part la maladie de Wilson, elles sont beaucoup plus rares et présentent des tableaux différents de celui de la cirrhose, cause que l'on trouvera en définitive à l'origine des troubles présentés par les malades.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

Sur ce chapitre, nous serons brefs. L'évolution ayant toujours été irrémédiablement fatale et, en l'absence d'étiologie connue, le traitement s'est borné, dans l'immense majorité des cas, à être purement symptomatique. Une seule fois (Opitz), une jeune malade subit une splénectomie. L'évolution n'en fut ni aggravée, ni améliorée notablement, du moins à brève échéance. Et l'auteur fait remarquer que la légère amélioration, qui fut notée les jours suivants semble due plutôt aux nombreuses transfusions sanguines que la malade reçut.

Si la syphilis peut être relevée à l'origine de l'affection, on devra tenter un traitement d'épreuve, qui sera prudent, et tenir compte pour le choix du médicament de la fragilité hépatique de ces malades.

En dehors de quelques prescriptions d'hygiène générale et de régime, le traitement sera symptomatique :

On ponctionnera l'ascite, si, par son importance, elle entraîne des phénomènes de gêne marquée.

On donnera des coagulants ou des anti-hémorragiques, si la répétition ou l'intensité des hémorragies mettent les jours du malade en danger.

Enfin, on pourra toujours tenter une thérapeutique intensive par les extraits de foie, buvables et injectables, qui tout en remontant l'état général traiteront du même coup l'anémie.

Quoi qu'il en soit, on ne devra pas mettre trop d'espoir dans ces traitements, l'évolution s'étant toujours montrée fatale, à plus ou moins brève échéance.

CONCLUSIONS

I. — On doit réserver le nom de cirrhose familiale à des cas, d'ailleurs exceptionnels, de cirrhose, survenant dans une même famille, chez des frères et sœurs, en dehors de toute intoxication alcoolique.

II. — Au point de vue clinique, les aspects les plus variés de l'hépatite scléreuse peuvent être réalisés : formes ascitiques ou anascitiques, hypertrophie ou atrophie hépatiques, complications variées (hémorragies, insuffisance hépatique, etc...). On a, assez souvent, signalé des retards du développement corporel et intellectuel réalisant « l'infantilisme hépatique ».

III. -- Au point de vue anatomo-pathologique, les lésions sont banales et reproduisent, à tous égards, celles des cirrhoses alcooliques de l'adulte.

IV. -- La pathogénie de ces faits est encore obscure. On a invoqué parfois certaines intoxications, d'autrefois des malformations des voies biliaires, exceptionnellement la syphilis. Mais, en réalité, il n'y a rien de précis et cette affection semble entrer dans le cadre des maladies congénitales.

IV. — Le diagnostic se pose principalement, avec la syphilis, puis avec les maladies familiales, telles que l'ictère hémolytique, enfin avec des affections beaucoup plus rares, telles que la maladie de Wilson, ou presque exceptionnelles, telles que les thésaurismoses : maladies de Von Gierke, de Niemann-Pick.

Vu :

LE DOYEN :
JEAN LEPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
CORDIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 14 Février 1941.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- AKIBA, SHOICHI et JIRO NAGATA. — On child cirrhosis hepatitis in family and its independency. (*Child. Clin. Imp. Univ. Kyoto.*) *Orient J. Dis. Infants*, 23, 1, 1938.
- ALBOT (G.). — Hépatites et cirrhoses. *Thèse*, Paris, 1931.
- BAMBERGER. — Two cases of hypertrophic cirrhosis of the liver in the same family. *The Journal of the American medical association*, 75, 11 sept. 1920.
- BISCHOFF et BRÜHL. — *Zeitsch. f. Kinderheilk*, 40, 702, 1926.
- BOGAERT (Van). — Hémangiomatose familiale de Rendu-Osler et cirrhose hépatique (contribution à l'étude des cirrhoses familiales). *Annales de Médecine*, n° 38, octobre 1935, p. 290-300.
- BOINET. — De l'origine infectieuse de la cirrhose hypertrophique biliaire (type Hanot). *Arch. Gén. de Méd.*, 181, Paris, 1898, p. 385.
- BRAMWELL (B.). — Familial cirrhosis of liver : four cases of acute fatal cirrhosis in the same family. *Edin. Med. Journ.*, 1916, 17, 90.
- BRANDENBERG. — Chronischer icterus (mit letalem Ausgang) bei zwei Geschwistern im Sauglingsalter. *Fetschr. Ed. Hagenbach-Burkhardt*, 1897, p. 61-66.
- BRIDGEMAN et ROBERTSON. — Familial juvenile cirrhosis of the liver. *Am. Journ. of Dis. of Child.*, 43, p. 1155, 1932.

- CALVIN (J.-K.) et SAFFRO (L.). — Cirrhosis of the liver in children. *Am. Jour. of Dis. of Child.*, 43, p. 914, 1932.
- DE CANDIA. — Contributo clinico ed anatomo patologico alla patogenesi costituzionale della cirrosi epatica atrofica (un caso di cirrosi di Laënnec familiare). *Policlinico sez. prat.*, 40, 1, juin 1933.
- CHAND (A.). — Chronic jaundice in three brothers with hypertrophic cirrhosis of the liver and infantilism. *The British journ. of children's diseases*, janv., mars 1936.
- CHAPMAN (A.-W.) et BARBER (A.). — Familial liver cirrhosis. Report of two cases in brothers. *Arch. of Pediatrics*, 48, 316-325, 1931.
- CHEVREL (M^{me} M.-L.), CHEVREL et AUBIN. — Un cas de cirrhose biliaire infantile. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 31, 1938, p. 1629.
- DEBRÉ (Robert), SEMELAIGNE et LAMY (Maurice). — Cirrhose biliaire congénitale et familiale. *Arch. de Méd. des Enf.*, 33, n° 11, novembre 1930.
- DEBRÉ (Robert) et SERINGE. — Cirrhose familiale avec ictère chronique chez trois enfants d'une même fratrie. Sclérose du foie, maladie du génotype. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 54, 20 juin 1938, p. 1051.
- DEBRÉ (Robert). — Familial hepatitis and chronic jaundice. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 32, 1173-1184, juillet 1939.
- DRESCHFELD. — *Med. Chronicle* (Manchester), 5, 1896, p. 19, cité par Parkes Weber.
- ELY. — Two cases of hypertrophic cirrhosis of the liver in the same family. *Boston Med. et Surg. Jour.*, 170, 1914.
- EXCHAQUET (L.). — Infantilisme hépatique familial. *Arch. Méd. Enf.*, 34, 656-667, 1931.

- FYNLAYSON. — *Glasgow Hosp. Reports*, 2, 1899, p. 39, observation analysée par Lereboullet.
- GATES R. RUGGLES. — *Heredity in Man. Constable*, London, 1929.
- GEINITZ. — Beiträge zur Leberkrankung im Kindesalter. *Inaug. Diss.*, Halle, 1903.
- GÖTTSCHE (O.). — Fall von hepatischer infantilismus. *Orvosi Hetilap*, 71, 17, 457-460, 1927.
- Ein Fall von hepatischer infantilismus. *Monatsschr. f. Kinderheilk.*, 35, 6, 505-513, 1927.
- GUNN (F.-D.). — Familial juvenile cirrhosis of the liver. *Arch. of Pathology*, 1^{er} avril 1926, p. 527.
- HALBERSTADT (T.-J.). — Beitrag zur klinik der Lebercirrhosen beim Kinde. Familiärer Fall mit Hypoglykämie. *Zeitschr. für Kinderheilk.*, 53, 2-3, 1932.
- HASENCLEVER. — *Berliner klin. Wochenschr.*, 35, 7 novembre 1898, p. 997, observation analysée par Lereboullet.
- HATFIELD. — *Arch. of Pediatrics*, 1890, p. 8, cité par Lereboullet.
- HOEVEN (Van der). — Familial juvenile cirrhosis of the liver. *Maandschr. v. Kindergeneesk.*, 7, 411-420, juillet 1938.
- HOWARD. — *Am. Journ. of Med. Sc.*, 94, 1887, cité par Lereboullet et par Gunn.
- IYER (A.-S.V.). — Infantile cirrhosis of the liver (its causation and treatment from a study of 59 cases). *Ind. Med. Gaz., Calcutta*, 1926, 51, 594-596.
- IYER (M.-A.-K.). — Infantile cirrhosis of the liver. *Ind. Med. Gaz.*, 63, 130-131, mars 1927.
- JOLLYE. — Hepatic cirrhosis occurring in two children of the same family. *Brit. Med. Journ.*, 1, 1892, p. 858.
- KNAUER et FRIEDLANDER. — Stoffwechseluntersuchungen bei Kindlicher Lebercirrhose. *Jb. Kinderheilk.*, 120, 3, 70, 292 bis, 305, 1928.

- LANGBEIN (A.). — Uber Konkordantes Vorkommen von Leberzirrhose bei eineiigen Zwilligen. *Der Erbarzt.*, 1935, 6, 82.
- LANGMEAD. — Cirrhosis of the liver and splenomegaly in three brothers. *Proc. Roy. Soc. of Med.*, 27 mai 1934.
- LEESMITH. — Three cases of familial hepatosplenomegaly. *Proc. Roy. Soc. of Med.*, février 1933.
- LEREBOULLET. — Les cirrhoses biliaires. *Thèse*, Paris, 1902.
- LEREBOULLET et SAINT-GIRONS. — Les cirrhoses chez l'enfant. *Nutrition*, 2, 1, 1932.
- LHERMITTE et MUNCIE. — La cirrhose familiale splénomégalyque. Forme hépatique de la dégénération hépato-lenticulaire de Wilson. *Arch. of neurology and psychiatry*, 23 avril 1930, et la *Revue médico-chirurgicale des maladies du foie, du pancréas et de la rate*, 5, 1930, p. 133.
- LIGHTWOOD et LOOTS. — Three cases of familial cirrhosis with congenital cystic disease of kidney and liver. *Proc. Roy. Soc. of Med.*, 1^{er} avril 1932.
- MACKAY. — An atypical case of congenital icterus with cirrhosis. *Lancet*, 1, 4 juin 1927.
- MAC-MAHON. — Congenital anomalies of the liver. *Am. Journ. Path.*, 5 nov. 1929, p. 499.
- NOËL et PIGEAUD. — Application de la théorie de Mendel à quelques faits d'hérédité pathologique chez l'homme. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 oct. 1929, p. 625.
- OLMER et PAYAN. — Cirrhose biliaire familiale. *Marseille-Médical*, 1^{er} mai 1913.
- OPITZ. — Beitrag zur Familiären Lebercirrhose. *Jb Kinderheilk.*, 144, 1-10, 1935.
- OSLER (W.). — Principles and Practice of Medicine. London, 1905, 6th ed., p. 561.

- PATERSON. — Familial hepatosplenomegaly. Two cases occurring in brothers. *Proc Roy. Soc. of Med.*, 27, p. 1327, 1934.
- PFAÜNDLER (M.). — Hepatischer infantilismus. *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, 41, 78-87, 1926.
- PFAÜNDLER (M.) et SCHLOSSMANN. — *Handbuch der Kinderheilk.*, Leipzig, 1924, F. C. W. Vogel, 789.
- PINARD (Marcel). — L'origine syphilitique de certaines cirrhoses infantiles. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 54, 1228-1230, 18 juillet 1938.
- Hépatosplénomégalie familiale hérédosyphilitique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2, 16 octobre 1931, p. 1523.
- POYNTON (F.-J.) et WYLLIE (W.-G.). — Hepatic cirrhosis in children. *Arch. Dis. in Child.*, 1, 1, 1926.
- REZEK (P.). — Sur les cirrhoses infantiles des Indes. Contribution à l'étude de leur genèse. *Annales d'Anat. Path.*, 15, 78-85, 1938.
- SCHUSCIK (O.). — Ueber einen Fall von familiären Kinderlicher Lebercirrhose. *Archiv. f. Kinderheilk.*, Stuttgart, 60, 1-2, 31 août 1920.
- SMITH et O'FLYNN. — Familial hepatomegaly of uncertain pathology, *Lancet*, 1, 297, 11 février 1933.
- STAPLES. — *Virchow-Hirsch, Jahresbericht*, 1886, cité par Schuscik.
- STEINBERG (L.-D.). — Zur Frage der familiären Lebercirrhose. *Soviet. Pediatr.*, 7, 80-83, 1934.
- SUTTON. — Cirrhosis of the liver in childhood. *Am. Jour. Dis. of Child.*, 39, janvier 1930.
- SZANTO (J.). — Lebercirrhose mit familiärer Splenomegalie. *Orvosi Hetilap.*, 71, 26, 731-733, 1927.
- THÖNES (F.). — Zur Frage des « Hepatischen Infantilismus ». *Monatschr. für Kinderheilk.*, 48, décembre 1930.

WEBER (P.). — *Trans. Path. Soc. of London*, 1898, observation analysée par Lereboullet.

— Inborn and familial tendency to the development of hepatic cirrhosis. *Lancet*, 1, 305, fév. 1936.

WEITZ (W). — *Die Verebrung innerer Krankheiten*, p. 67, 1936.

WUNDERLICH. — *Handbuch der Pathologie und Therapie*, cité par Schuscik.

